

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Geschäftsführender Direktor:

Prof. Dr. Andreas H. Mahnken MBA, MME

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Beurteilung des Therapieansprechens nach
transarterieller Radioembolisation
von Lebertumoren
mit etablierten Kriterien und Texturparametern**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Robert Peter Reimer

aus Hannover

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Phillips-Universität
Marburg am: 15.03.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. A. Mahnken

Korreferent: Herr PD Dr. H. Printz

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Einleitung und Rationale der Untersuchung.....	3
2.1 Lebertumoren	3
2.2 Therapien	4
2.2.1 Therapiemöglichkeiten	4
2.2.2 Transarterielle Radioembolisation (TARE).....	6
2.3 Beurteilung des Therapieansprechens.....	11
2.3.1 Anatomische Beurteilungskriterien	11
2.3.2 Funktionelle Beurteilungskriterien	12
2.3.3 RECIST 1.1 Kriterien	12
2.3.4 mRECIST Kriterien	15
2.3.5 Beurteilung mit der funktionellen Bildgebung	15
2.4 Tumorheterogenität.....	17
2.5 Texturanalyse.....	18
2.5.1 Quantifizierung der Tumorheterogenität	18
2.5.2 Studien mit Texturparametern	18
2.6 Zielsetzung der Arbeit.....	20
3. Patienten und Methodik.....	22
3.1 Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.2 Methodik.....	23
3.2.1 Beurteilung des Therapieansprechens	23
3.2.2 MRT Bildgebung.....	23
3.2.3 Bildanalyse	25
3.2.4 Texturparameter.....	27
3.3 Statistik	31
3.3.1 Mann-Whitney-U-Test	31
3.3.2 Logistische Regressions- und ROC-Kurvenanalyse.....	32
3.3.3 Überlebenszeitanalyse	33
3.3.4 Cox-Regressionsanalyse	33
4. Ergebnisse.....	35
4.1 Deskriptive Statistik	35

4.1.1 Ergebnisse der Ein- und Ausschlusskriterien	35
4.1.2 Transarterielle Radioembolisation.....	35
4.1.3 Fallcharakteristika (Gesamtkollektiv)	36
4.1.4 Fallcharakteristika (Subgruppen)	42
4.1.5 Therapieansprechen	46
4.2 Kurzfassung der analytischen Ergebnisse.....	50
4.2.1 Gesamtkollektiv	50
4.2.2 Primäre Lebertumoren	53
4.2.3 Lebermetastasen	55
4.2.4 Hypervaskularisierte Lebertumoren	59
4.2.5 Hypovaskularisierte Lebertumoren	60
5. Diskussion.....	65
5.1 Interpretation der Ergebnisse	67
5.1.1 Texturparameter.....	67
5.1.2 Vorhersage des Therapieansprechens.....	68
5.1.3 Überlebenszeitanalyse	72
5.1.4 Korrelation von Texturparametern mit der TTP und der ÜLZ.....	72
5.2 Limitationen der Methodik.....	76
5.2.1 Studiendesign.....	76
5.2.2 Definition der Tumor-ROI.....	76
5.2.3 RECIST und mRECIST Kriterien	77
5.2.4 Auswahl der Untersuchungszeitpunkte	78
5.2.5 Texturparameter.....	78
5.2.6 DCE - MRT	79
5.2.7 DWI - MRT	79
5.2.8 Sonstiges	79
5.3 Schlussfolgerungen	80
6. Zusammenfassung.....	81
7. Summary.....	83
8. Literaturverzeichnis.....	85
9. Anhang 1.....	95
9.1 Analytische Ergebnisse (Gesamtkollektiv).....	95
9.1.1 Mann-Whitney-U-Test (Gesamtkollektiv)	95
9.1.1.1 RECIST 1.1 Kriterien	95

9.1.1.2 mRECIST Kriterien	102
9.1.2 Einfache logistische Regression (Gesamtkollektiv)	106
9.1.2.1 RECIST 1.1 Kriterien	107
9.1.2.2 mRECIST Kriterien	108
9.1.3 Multiple logistische Regression (Gesamtkollektiv)	109
9.1.4 ROC-Analyse (Gesamtkollektiv)	110
9.1.4.1 RECIST 1.1 Kriterien	110
9.1.4.2 mRECIST Kriterien	114
9.1.5 ROC-Kurvenvergleich (Gesamtkollektiv)	117
9.1.6 Überlebenszeitanalyse (Gesamtkollektiv)	118
9.1.7 Cox-Regressionsanalyse (Gesamtkollektiv)	121
9.1.7.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)	122
9.1.7.2 TTP (mRECIST Kriterien)	123
9.1.7.3 Gesamtüberleben	123
9.2 Analytische Ergebnisse (Primäre Lebertumoren)	124
9.2.1 Mann-Whitney-U-Test (Primäre Lebertumoren)	124
9.2.1.1 RECIST 1.1 Kriterien	124
9.2.1.2 mRECIST Kriterien	127
9.2.2 Logistische Regression und ROC-Kurvenanalyse (Primäre Lebertumoren)	131
9.2.3 Überlebenszeitanalyse (Primäre Lebertumoren)	132
9.2.4 Cox-Regressionsanalyse (Primäre Lebertumoren)	134
9.2.4.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)	134
9.2.4.2 TTP (mRECIST Kriterien)	135
9.2.4.3 Gesamtüberleben	136
9.3 Analytische Ergebnisse (Lebermetastasen)	137
9.3.1 Mann-Whitney-U-Test (Lebermetastasen)	137
9.3.1.1 RECIST 1.1 Kriterien	137
9.3.1.2 mRECIST Kriterien	143
9.3.2 Einfache logistische Regression (Lebermetastasen)	151
9.3.2.1 RECIST 1.1 Kriterien	151
9.3.2.2 mRECIST Kriterien	153
9.3.3 Multiple logistische Regression (Lebermetastasen)	154
9.3.3.1 RECIST 1.1 Kriterien	155
9.3.3.2 mRECIST Kriterien	156

9.3.4 ROC–Analyse (Lebermetastasen)	157
9.3.4.1 RECIST 1.1 Kriterien	157
9.3.4.2 mRECIST Kriterien	160
9.3.5 ROC-Kurvenvergleich (Lebermetastasen)	165
9.3.5.1 RECIST 1.1 Kriterien	165
9.3.5.2 mRECIST Kriterien	166
9.3.6 Überlebenszeitanalyse (Lebermetastasen).....	167
9.3.7 Cox-Regressionsanalyse (Lebermetastasen)	169
9.3.7.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)	169
9.3.7.2 TTP (mRECIST Kriterien)	171
9.3.7.3 Gesamtüberleben	173
9.4 Analytische Ergebnisse (Hypervaskularisierte Lebertumoren).....	175
9.4.1 Mann-Whitney-U-Test (Hypervaskularisierte Lebertumoren).....	175
9.4.1.1 RECIST 1.1 Kriterien	175
9.4.1.2 mRECIST Kriterien	179
9.4.2 Logistische Regression und ROC-Kurvenanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)	185
9.4.3 Überlebenszeitanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren).....	185
9.4.4 Cox-Regressionsanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)	187
9.4.4.1 Gesamtüberleben	188
9.5 Analytische Ergebnisse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)	189
9.5.1 Mann-Whitney-U-Test (Hypovaskularisierte Lebertumoren).....	189
9.5.1.1 RECIST 1.1 Kriterien	189
9.5.1.2 mRECIST Kriterien	194
9.5.2 Einfache logistische Regression (Hypovaskularisierte Lebertumoren).....	203
9.5.2.1 RECIST 1.1 Kriterien	204
9.5.2.2 mRECIST Kriterien	205
9.5.3 Multiple logistische Regression (Hypovaskularisierte Lebertumoren)	207
9.5.3.1 RECIST 1.1 Kriterien	207
9.5.3.2 mRECIST Kriterien	208
9.5.4 ROC–Analyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)	209
9.5.4.1 RECIST 1.1 Kriterien	209
9.5.4.2 mRECIST Kriterien	212
9.5.5 ROC-Kurvenvergleich (Hypovaskularisierte Lebertumoren)	217

9.5.5.1 RECIST 1.1 Kriterien	217
9.5.5.2 mRECIST Kriterien	218
9.5.6 Überlebenszeitanalyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren).....	219
9.5.7 Cox-Regressionsanalyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)	221
9.5.7.1 RECIST 1.1 Kriterien	221
9.5.7.2 mRECIST Kriterien	222
9.5.7.3 Gesamtüberleben	223
10. Anhang 2.....	225
10.1 Deskriptive Statistik	225
10.2 Analytische Statistik: Gesamtkollektiv.....	226
10.3 Analytische Statistik: Primäre Lebertumoren.....	243
10.4 Analytische Statistik: Lebermetastasen.....	260
10.5 Analytische Statistik: Hypervaskularisierte Lebertumoren.....	278
10.6 Analytische Statistik: Hypovaskularisierte Lebertumoren	289
11. Verzeichnis der akademischen Lehrer	307
12. Danksagung.....	308

1. Abkürzungsverzeichnis

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

Bq: Becquerel (Einheitenzeichen. Aktivität)

CCC: Cholangiozelluläres Karzinom

CLM: Lebermetastaen kolorektaler Karzinome

CR: Complete Response (engl. Komplette Remission)

CRC: Kolorektales Karzinom

CT: Computertomographie

DCE: Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

DWI: Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

e: Entropy (engl. Entropie)

EASL: European Association for the Study of the Liver

FOLFIRI (Irinotecan, Leucovorin, 5- Fluorouracil, Capecitabine)

FOLFOX: (Oxaliplatin, Leucovorin, 5- Fluorouracil, Capecitabine)

FU: Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung)

Gy: Gray (Einheitenzeichen. Energiedosis)

h: Stunde (Einheitenzeichen. Zeit)

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

k: Kurtosis (engl. Wölbung)

KI: Konfidenzintervall

KM: Kontrastmittel

M: Mega (10^3)

m: Mean (engl. Mittelwert)

MR: Magnetresonanz

mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

MRT: Magnetresonanztomographie

MWA: Mikrowellenablation

OS: Overall survival (engl. Gesamtüberleben)

mTTP: median Time to Progression (engl. mediane Zeit bis zu einem Progress)

mÜLZ: mediane Überlebenszeit

NET: Neuroendokriner Tumor

PD: Progressive Disease (engl. Progress)

PET: Positron Emissions Tomographie

PR: Partial Response (engl. Partielle Remission)

RE: Radioembolisation

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RFA: Radiofrequenzablation

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROI: Region of Interest

s: Skewness (engl. Schiefe)

sd: Standard deviation (engl. Standardabweichung)

SD: Stable Disease (engl. Stabiler Zustand)

SIRT: Selektive interne Radiotherapie

SPECT: Single-Photon-Emissions-Computertomographie

T1w: T1-gewichtet

T2w: T2-gewichtet

TACE: Transarterielle Chemoembolisation

TARE: Transarterielle Radioembolisation

Tc-99m-MAA: Technetium-99m markierte Albuminpartikel

TTP: Time to Progression (engl. Zeit bis zu einem Progress)

u: Uniformity (engl. Uniformität)

WHO: World Health Organization (engl. Weltgesundheitsorganisation)

Y-90: Yttrium-90

2. Einleitung und Rationale der Untersuchung

2.1 Lebertumoren

Lebertumoren werden in primäre und sekundäre Lebertumoren unterteilt. Im Jahre 2012 betrug die 1-Jahres Prävalenz der primären Lebertumoren in Deutschland 4,4 pro 100.000 Einwohner [14]. Die Inzidenz lag in Deutschland im Jahre 2012 bei 11,2 pro 100.000 Einwohner und die Mortalität bei 9,4 pro 100.000 Einwohner. Mit einem Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 0,84 ist die Prognose der primären Lebertumoren schlecht. Die Mortalitätsrate von primären Lebertumoren stellt weltweit die 3. höchste unter den Tumorerkrankungen dar [38].

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist unter den primären Lebertumoren mit einem Anteil von über 90 % der Häufigste, gefolgt vom Cholangiozellulären Karzinom (CCC). Das CCC macht in manchen Studien bis zu 15 % der primären Lebertumoren aus [76, 122]. Weltweit ist das HCC die 3. häufigste Ursache für Tumor assoziierte Todesfälle [91].

Noch häufiger als die primären Lebertumoren kommen Lebermetastasen, die sekundären Lebertumoren, vor. Nach Daten des Leberregisters des Pathologischen Institutes der Universität zu Köln machten in 1.357 pathologischen Leberproben Metastasen 45 %, das HCC 28 % und das CCC 4 % der Neubildungen aus. Unter den Metastasen ist das Kolorektale Karzinom (CRC) der häufigste Primarius, gefolgt vom Pankreaskarzinom, Bronchialkarzinom und Mammakarzinom [63]. Eine ältere Studie aus dem Jahre 1961 zeigte bereits annähernd vergleichbare Häufigkeitsverteilungen der Primärtumoren [42].

Aktuell wird intensiv an neuen Therapiemöglichkeiten und an besseren diagnostischen Verfahren geforscht, um Lebertumoren frühzeitiger zu erkennen und besser behandeln zu können.

2.2 Therapien

2.2.1 Therapiemöglichkeiten

Die Resektion und die Transplantation sind kurative Verfahren für die Behandlung von Patienten mit Lebertumoren. Aufgrund fortgeschrittener Tumorausbreitung, ungünstiger Lokalisation der Tumoren, verminderter Leberfunktion oder vermindertem Allgemeinzustand kommen diese Verfahren oft nur sehr eingeschränkt als Therapie in Frage. Aus diesen Gründen sind Patienten mit Lebermetastasen in weniger als 10 % für eines der kurativen Operationsverfahren geeignet [91]. Verschiedene Verfahren der Tumorablation sind weitere kurative Möglichkeiten. Dazu gehören die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA) [124].

Bei Patienten, die nicht für ein kuratives Verfahren in Frage kommen, geht es darum die Tumorlast zu kontrollieren, gegebenenfalls zu reduzieren, gleichzeitig die Lebensqualität nicht zu verschlechtern und das Überleben zu verlängern [77].

Die transarterielle Radioembolisation (TARE) ist ein lokales Therapieverfahren und stellt eine Option für nicht operable Lebertumoren dar. Folgende andere lokale Verfahren kommen ebenfalls als Therapie in Betracht. Die RFA und die MWA induzieren durch eine Erhöhung der Temperatur eine Koagulationsnekrose des Tumorgewebes [56, 91]. Bei der transarteriellen Embolisation wird die Blutzufuhr des Tumors verschlossen [91] und bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) zusätzlich intraarteriell ein Chemotherapeutikum appliziert [72, 91]. Zudem kommen systemische Chemotherapien in Frage [91]. Beispielsweise ist SORAFENIB Therapie der Wahl für das HCC im fortgeschrittenen Stadium [17, 53]. Für das fortgeschritten metastasierte CRC sind verschiedene Chemotherapie-Regime (CAPOX (Capecitabine, Oxaliplatin), FOLFOX (Leucovorin, 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin), FOLFIRI (Leucovorin, 5-FU, Irinotecan), FOLFOXIRI (Leucovorin, 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan)) in Kombination mit Biopharmazeutika (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) Optionen als First-Line-Therapie [133].

Studien zeigen beeindruckende Ergebnisse hinsichtlich Therapieansprechen und Überlebensvorteil für primäre und sekundäre Lebertumoren nach einer TARE [123].

Die meiste Evidenz für die TARE existiert für das HCC, für Lebermetastasen kolorektaler Karzinome und Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren [64, 79].

Für die Behandlung von HCC Patienten stellt die TARE ein vielversprechendes Therapieverfahren aller Stadien dar. Bei Patienten mit einem HCC im Frühstadium kommen generell kurative Therapieverfahren in Frage. Die Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Lebertransplantation befinden, können lokal mit einer perkutanen Ablation, TACE oder alternativ mit einer TARE behandelt werden [109]. Bei Patienten mit einem HCC im mittleren Stadium ist die TACE Therapie der Wahl [17, 105]. SORAFENIB und lokale Therapieverfahren, wie die TARE, stellen geeignete Alternativen dar [109]. In einer Studie von Salem et al. wiesen Patienten nach einer TARE (n=123) eine signifikant längere mediane time to progression (TTP, engl. Zeit bis zu einem Progress) als Patienten nach einer TACE (n=122) auf (13,3 Monate vs. 8,4 Monate, $p=0,046$). Die mediane Überlebenszeit (mÜLZ) zeigte keinen signifikanten Unterschied (TARE: 20,5 Monate vs. TACE: 17,4 Monate, $p=0,232$). Zudem traten nach der TACE signifikant häufiger abdominelle Schmerzen und erhöhte Transaminasen auf, was für die TARE spricht [111]. Für Patienten mit einem HCC im fortgeschrittenem Stadium stellt SORAFENIB mit einer mÜLZ von 8,7-10,7 Monaten [16, 52, 78] die Therapie der Wahl dar [17, 109]. Die TARE weist bei diesen Patienten eine mÜLZ von 6,4-10 Monaten [52, 112, 114] sowie ein geringeres Nebenwirkungsprofil auf [52, 109] und ist vor allem für Patienten, die nicht auf SORAFENIB ansprechen, geeignet [109].

Auch zur Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome wird die TARE immer häufiger verwendet. Patienten, die nicht oder nicht mehr auf eine Chemotherapie ansprechen, scheinen am meisten von einer TARE zu profitieren. Ohne Behandlung haben die Patienten mit Lebermetastasen eine mÜLZ von nur 4-8 Monaten [70, 106]. Mit einer mÜLZ von 41-80 Monaten stellt die operative Resektion der Metastasen den Goldstandard dar. Geeignet für eine Operation sind jedoch nur 10-20 % der Patienten [27]. Für den Rest der Patienten gibt es eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten. Bei einer geringen Anzahl an Lebermetastasen kommen lokale Behandlungsverfahren in Frage [133]. Die RFA zeigt bei der Behandlung der Lebermetastasen eine mÜLZ von 24-39 Monaten [1, 125, 128, 138]. Die TACE mit einer mÜLZ von 25 Monaten [5] und die TARE mit einer mÜLZ von

10,2-12,6 Monaten bei Chemotherapie refraktären Patienten [11, 26, 29, 59, 90] sind aktuell für Patienten mit auf die Leber begrenzter Erkrankung empfohlen [133]. Beim fortgeschrittenen metastasierten CRC kommen die oben beschriebenen Chemotherapie-Regime in Frage [133]. Interessanterweise zeigte die Kombination aus TARE mit FOLFOX mit oder ohne Bevacizumab (n=267) als First-Line-Therapie in der SIRFLOX Phase 3 Studie ein längeres auf die Leber bezogenes progressionsfreies Überleben als die systemische Chemotherapie alleine (n=263) (20,5 vs. 12,6 Monate, $p=0,002$), aber keinen Überlebensvorteil [134]. In der kürzlich veröffentlichten Metaanalyse der FOXFIRE, SIRFLOX und FOXFIRE-Global Phase 3 Studien wies die TARE in Kombination mit der systemischen Chemotherapie als First-Line-Therapie bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen ebenfalls keinen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie auf [136].

Bei der Behandlung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren gibt es eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten. Die Resektion ist für weniger als 20 % der Patienten geeignet [74] und ist mit einer mÜLZ von 81-190 Monaten [62, 115] Therapie der Wahl [43]. Für den Rest der Patienten kommen ablativ Verfahren mit einer mÜLZ von 18-73 Monaten [4, 62, 81, 84], die TARE mit einer mÜLZ von 34,4-70 Monaten [66, 86, 98, 117], die TACE mit einer medianen und mittleren ÜLZ von 25,5 [99] und 39,6 Monaten [34] und unter anderem folgende Therapieverfahren in Frage: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, Somatostatin Analoga, Chemotherapie und targeted therapy (engl. Zielgerichtete Therapie) [43, 74].

2.2.2 Transarterielle Radioembolisation (TARE)

Die TARE, auch selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder nur Radioembolisation (RE) genannt, ist eine angiographische Intervention bei der transarteriell Mikropartikel in eine Leberarterie injiziert werden, die *beta*-strahlende Radioisotope enthalten. Die TARE ist somit eine Form der Brachytherapie sowie der Radionuklidtherapie. Ein Vorteil gegenüber anderen Verfahren ist die geringe Reichweite der *beta*-Strahlung im Gewebe. Sie beträgt durchschnittlich 2,5 mm, wodurch umliegendes gesundes Lebergewebe weitgehend geschont wird [89, 113].

Man macht sich bei der TARE die doppelte Blutversorgung der Leber über die Pfortader und über die Leberarterie zu Nutze, da Tumoren der Leber größtenteils arteriell mit Blut versorgt werden [15]. Ackermann et al. stellten eine 80-100 %-ige

arterielle Blutzufuhr hepatischer Metastasen fest [2]. Das Leberparenchym hingegen wird zu 65 % größtenteils über die Pfortader versorgt [118]. Die injizierten Mikropartikel verfangen sich aufgrund ihres Durchmessers von 15-60 μm [18, 103, 126] im Kapillarbett (8-10 μm [123]) der Lebertumoren [3]. Deshalb ist es möglich Energiedosen von bis zu 150 Gray (Gy) zu erzielen [89], während bei einer externen Strahlentherapie bereits ab 30 Gy eine erhöhte Gefahr von schweren Komplikationen besteht [102].

Momentan gibt es 3 Produkte für die TARE. SIR-Spheres[®] sind Resin (Harz) Mikropartikel und Thera-Sphere[®] Glass Mikropartikel, die jeweils mit dem Radioisotop Yttrium-90 (Y-90) gekoppelt sind. Beide Produkte haben in Europa eine Zulassung für die Behandlung von nicht resezierbaren Lebertumoren. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind die Thera-Sphere[®] für das nicht resezierbare HCC und die SIR-Spheres[®] für die Behandlung des nicht resezierbaren metastasierten CRC in Kombination mit einer adjuvanten TACE mit dem Chemotherapeutikum Floxuridine zugelassen [64, 67]. Eine neuere Entwicklung sind QuiremSpheres[®], die mit dem Radioisotop Holmium-166 gekoppelt sind. QuiremSpheres[®] sind Poly-L-Milchsäure Mikropartikel und sind bei fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Lebertumoren indiziert. QuiremSpheres[®] geben neben *beta*-Strahlung *gamma*-Strahlung ab und deren Verteilung kann mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden [103].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Radioembolisationspräparate.

Tabelle 1 Radioembolisationspräparate

Information	SIR-Spheres®	Thera-Sphere®	QuiremSpheres®
Firma	Sirtex Medical Europe GmbH	BTG International	Quirem Medical BV
Standort	Bonn, Deutschland	London, England	Deventer, Niederlande
Element	Yttrium-90	Yttrium-90	Holmium-166
Durchmesser (μm)	20-60	20-30	15-60
Mittlere Energie (MeV) (%)	0,93	0,9367	1,77 (48,7) 1,86 (50,0)
$T_{1/2}$ (h)	64,1	64,1	26,7

Abkürzungen: M , Mega (10^3); eV , Elektronenvolt (Einheitenzeichen. Energie); h , Stunde (Einheitenzeichen. Zeit) [18, 103, 126]

Die Indikation für eine TARE sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden. Die TARE wird vorwiegend palliativ zur lokalen Kontrolle intrahepatischer Tumormanifestationen eingesetzt mit dem Ziel die Überlebenszeit zu verlängern. Die lokale Tumorkontrolle kann beim HCC teilweise dazu genutzt werden die Zeit bis zur erhofften Lebertransplantation zu überbrücken, „Bridging“ genannt. Eine weitere Intention kann das „Downstaging“ sein, das Erreichen eines niedrigeren Tumorstadiums, um eine Resektion zu ermöglichen. Des Weiteren induziert die TARE eine Hypertrophie und eine Verbesserung der Leberfunktion des kontralateralen Leberlappens, was präoperativ vor einer geplanten Resektion genutzt werden kann [89].

Zur Therapieplanung wird im Vorfeld eine ausreichende Reserve der Leberfunktion mittels Laboruntersuchungen sichergestellt, die intrahepatische Tumormasse mit einer Computertomographie (CT) oder MRT Untersuchung ohne und mit Kontrastmittel (KM) ermittelt sowie eine Vorbereitungsangiographie durchgeführt [89, 113]. Ziel der Vorbereitungsangiographie ist es geeignete Katheterpositionen für die spätere Behandlung festzulegen, mit „denen sich alle zu behandelnden intrahepatischen

Tumormanifestationen erreichen lassen ohne abdominelle Organe zu gefährden“ [89]. Gastrointestinale Kollateralgefäße der Leberarterien werden gegebenenfalls während der Vorbereitungsangiographie verschlossen, um Verschleppungen der injizierten Mikropartikel in Nachbarorgane und damit verbundene schwere Komplikationen, wie beispielsweise Ulcera, Pankreatitiden und Cholezystitiden, zu vermeiden [73, 89, 113]. In den ausgewählten Positionen werden Technetium-99m markierte Albuminpartikel (Tc-99m-MAA) mit einer Aktivität von ungefähr 200 Mega Becquerel (*MBq*) injiziert [80]. Anschließend wird die Verteilung der Tc-99m-MAA szintigraphisch erfasst, um oben beschriebene abdominelle extrahepatische Dislokationen auszuschließen, die Erfassung aller Zielvolumina zu bestätigen und um den Lungen Shunt zu kontrollieren [89]. Dieser sollte bei der Einmalgabe von Resin Mikrosphären $<20\text{ Gy}$ und von Glass Mikrosphären $<30\text{ Gy}$ sein [91]. Anhand vorgegebener Planungsparameter wird bei der Dosimetrie die zu injizierende Therapieaktivität zur Erzielung der angestrebten Tumordosen berechnet [89, 113]. Die Aufnahmen der Vorbereitungsangiographie werden intraprozedural verwendet, um die Katheterpositionen festzulegen und die berechnete Aktivität zu applizieren [110].

Mögliche meist vorübergehende postprozedurale Nebenwirkungen können Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sein. Schwerwiegende Komplikationen wie Leberfunktionsminderungen, Cholezystitiden und Leberabszesse treten selten auf [89]. In einer Studie von Kennedy et al. hatten von 208 behandelten Patienten 39 % Müdigkeit, 13 % abdominelle Schmerzen, 10 % Übelkeit, 7 % Erbrechen, 5 % gastrointestinale Ulcera und 28,5 % Leberfunktionsminderungen [65].

Die Nachsorge der Patienten umfasst klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen und die radiologische Bildgebung, um das Therapieansprechen und mögliche Nebenwirkungen zu erfassen [80, 85]. Die durchgeführte Bildgebung nach der Behandlung kann eine CT, MRT und/oder Positron Emissions Tomographie (PET) -CT Untersuchung sein [80, 113]. Die Ausgangsuntersuchung erfolgt möglichst zeitnah nach dem Eingriff [85] und die Kontrolluntersuchungen üblicherweise alle 3 Monate zur Beurteilung des Therapieansprechens [80, 85, 97]. In der vorliegenden Studie wurde die Ausgangsuntersuchung maximal 7 Tage und die erste

Verlaufsuntersuchung in einem Zeitraum von 2-4 Monaten nach der Behandlung durchgeführt.

Aktuell sind 47 klinische Studien zur Therapie von Lebertumoren mit einer TARE bei ClinicalTrials.gov, einem Register der United States National Library of Medicine, als aktiv oder in Vorbereitung registriert¹.

¹ ClinicalTrials-Suchbegriffe: Transarterial radioembolization, TARE, selective internal radiotherapy, SIRT oder radioembolization (Stand: 12.10.17)

2.3 Beurteilung des Therapieansprechens

2.3.1 Anatomische Beurteilungskriterien

Das Ansprechen von Patienten auf eine Tumorthherapie wird aktuell zumeist anhand von Größenveränderungen der Tumoren beurteilt. Anerkannte Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens anhand der Anatomie der Tumoren nach einer durchgeführten TARE sind die World Health Organization (WHO) Kriterien und die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien [110]. Sie wurden ursprünglich für die Beurteilung zytotoxischer Verfahren bei der Behandlung von soliden Tumoren entwickelt [71]. Beide Kriterien kategorisieren das Therapieansprechen, je nach Größenveränderungen der Tumoren in Progressive Disease (PD, engl. Progress), No Change (NC, engl. Keine Veränderung)/Stable Disease (SD, engl. Stabiler Zustand), Partial Response (PR, engl. Partielle Remission) oder Complete Response (CR, engl. Komplette Remission) [37, 94]. Die WHO Kriterien wurden 1979 eingeführt und waren die ersten standardisierten Kriterien für die Beurteilung des Therapieansprechens nach Krebstherapien [94]. Die Kriterien stellten keine Bedingungen an die Technik der Bildgebung, die Mindestgröße der Tumoren oder an die Anzahl der messbaren Tumoren, was zu unterschiedlichen Beurteilungen führte [83]. Zur Standardisierung der WHO Kriterien wurden im Jahre 2000 die RECIST 1.0 Kriterien [130] und im Jahre 2009 die überarbeiteten RECIST 1.1 Kriterien eingeführt [37].

Nach einer TARE kann das Problem auftreten, dass sich durch Strahlenwirkung in das umliegende Gewebe eine scheinbare initiale Größenzunahme der Tumoren beobachten lässt, obwohl die Tumoren in Wirklichkeit auf die Therapie ansprechen oder stabil sind. Dieses Phänomen, kombiniert mit einer fehlenden KM Aufnahme der Tumoren, lässt sich im Mittel 29-31 Tage nach der Behandlung beobachten und kann mehrere Monate bestehen bleiben. Die Differenzierung zwischen diesem Phänomen und einem Tumorwachstum ist schwierig und stellt eine relevante Limitation der anatomischen Beurteilungskriterien nach einer TARE Behandlung dar [123]. Des Weiteren kann es bei primären Lebertumoren nach einer TARE zu einem Ringenhancement sowie zu einem peritumoralen Ödem kommen, welches 3-6 Monate lang persistieren und die Therapiebeurteilung erschweren kann [58].

2.3.2 Funktionelle Beurteilungskriterien

Im Gegensatz zu den anatomischen Beurteilungskriterien beurteilen die funktionellen Beurteilungskriterien das Therapieansprechen auf der Basis funktioneller Parameter der Tumoren, meist durch die Messung der KM aufnehmenden Bereiche der Tumoren.

Zu den funktionellen Beurteilungskriterien gehören die European Association for the Study of the Liver (EASL) Kriterien und die modified RECIST (mRECIST) Kriterien für HCC Tumoren, die Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) Kriterien, die Choi Kriterien für Gastrointestinale Struma Tumoren (GIST), die Immune-related Response Criteria für metastasierte Melanome und die Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) Kriterien [51].

Die EASL Kriterien wurden im Jahre 2000 veröffentlicht, um die Beurteilung des Therapieansprechens von HCC Tumoren auf lokale Behandlungsverfahren zu verbessern. Die Kriterien kategorisieren das Therapieansprechen anhand bidimensionaler Messungen des funktionsfähigen Tumorgewebes, definiert als KM aufnehmender Bereich der HCC Tumoren in der arteriellen Phase von KM verstärkten CT oder MRT Aufnahmen [51].

Die mRECIST Kriterien wurden im Jahre 2010 ebenfalls zur Beurteilung des Therapieansprechens von HCC Tumoren auf lokale Behandlungsverfahren veröffentlicht [71] und leiten sich von den RECIST und EASL Kriterien ab [41]. Die mRECIST Kriterien finden zudem bei weiteren Tumorentitäten Anwendung. In einer Studie von Barbier et al. wurde das Therapieansprechen nach TARE Behandlungen von 55 Patienten mit metastasiertem neuroendokrinem Tumor (NET) mit den mRECIST Kriterien beurteilt [9].

2.3.3 RECIST 1.1 Kriterien

Anhand der RECIST 1.1 Kriterien lässt sich das Ansprechen von soliden Tumoren auf ein Therapieverfahren beurteilen. Das Therapieansprechen setzt sich aus der Beurteilung von „Target“ und „Non-Target“ Tumoren, sowie dem Auftreten neuer Tumoren zusammen. Maximal 2 Target Tumoren pro Organ und insgesamt 5 pro

Patient werden beurteilt. Target Tumoren sind die Tumoren mit den längsten Durchmessern. Im längsten Durchmesser müssen sie größer als 10 *mm* und reproduzierbar sein. Kleine reproduzierbare sollen großen nicht reproduzierbaren Tumoren vorgezogen werden. Pathologische Lymphknoten müssen einen Durchmesser größer als 15 *mm* in ihrer kurzen Achse haben, um Target Tumoren zu sein. Non-Target Tumoren sind alle Tumoren, die nicht Target Tumoren sind. Das Therapieansprechen wird in PD, SD, PR und CR klassifiziert. Remission wird im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung berechnet und Progression im Vergleich zum Nadir. Der Nadir stellt die kleinste Summe der Target Tumoren im gesamten Krankheitsverlauf unabhängig des Untersuchungszeitpunktes dar. Die Markierung der Tumoren ist nach den RECIST 1.1 Kriterien in CT oder MRT Aufnahmen empfohlen, wobei die Methode und Technik der Bildgebung in der Verlaufsbeurteilung beibehalten werden sollte [37].

Tabelle 2a zeigt die Kriterien zur Beurteilung der Target Tumoren, Tabelle 2b der Non-Target Tumoren und Tabelle 2c die Zusammensetzung des Therapieansprechens.

Tabelle 2a Beurteilungskriterien der Target Tumoren

Klassifizierung	Bedingungen
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Summe der Durchmesser um >20 % • Zunahme der Summe der Durchmesser um mindestens 5 <i>mm</i>
SD	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Summe der Durchmesser um <30 % und Zunahme um <20 % • Erst nach 6-8 Wochen beurteilbar
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Summe der Durchmesser um >30 %
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller Tumoren

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); CR, Complete Response (engl. Komplette Remission) [37]

Tabelle 2b Beurteilungskriterien der Non-Target Tumoren

Klassifizierung	Bedingungen
PD	• Eindeutiger Progress existierender Non-Target Tumoren
Non-CR/Non-PD	• Persistenz einer oder mehrerer Non-Target Tumoren
CR	• Verschwinden aller Non-Target Tumoren

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); Non-CR, Non-Complete Response (engl. Keine komplette Remission); Non-PD, Non-Progressive Disease (engl. Kein Progress); CR, Complete Response (engl. Komplette Remission) [37]

Tabelle 2c Zusammensetzung des Therapieansprechens

Therapieansprechen	Target Tumoren	Non-Target Tumoren	Neue Tumoren
PD	PD	Beliebig	Ja oder nein
PD	Beliebig	PD	Ja oder nein
PD	Beliebig	Beliebig	Ja
NE	Not all evaluated	Non-PD	Nein
SD	SD	Non-PD oder Not all evaluated	Nein
PR	PR	Non-PD oder Not all evaluated	Nein
PR	CR	NE	Nein
PR	CR	Non-CR/Non-PD	Nein
CR	CR	CR	Nein

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); NE, Not evaluated (engl. nicht bewertet); Not all evaluated (engl. Nicht alle bewertet); Non-PD, Non-Progressive Disease (engl. Kein Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); CR, Complete Response (engl. Komplette Remission); Non-CR, Non-Complete Response (engl. Keine komplette Remission) [37]

2.3.4 mRECIST Kriterien

Das Therapieansprechen der mRECIST Kriterien setzt sich gemäß den RECIST 1.1 Kriterien (siehe Tabelle 2a-2c) aus der Beurteilung von „Target“, „Non-Target“ Tumoren und dem Auftreten neuer Tumoren zusammen. Die Messungen der Target Tumoren sowie Non-Target Tumoren leiten sich von den EASL Kriterien und den RECIST 1.1 Kriterien ab. Gemäß den EASL Kriterien wird der KM aufnehmende Bereich der Tumoren in der arteriellen Phase von CT oder MRT Aufnahmen beurteilt. Die Beurteilung erfolgt gemäß den RECIST 1.1 Kriterien in Form unidimensionaler Messungen des längsten Durchmessers. Bei fehlender KM Aufnahme wird der gesamte Tumor analog den RECIST 1.1 Kriterien befundet. Zur Beurteilung der Non-Target Tumoren zählt zusätzlich das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose, eines Pleuraergusses und/oder von Aszites sowie die Messung von Lymphknoten der Leberpforte. Neue Tumoren, die größer als 1 *cm* sowie in der arteriellen Phase hypervaskularisiert sind und eine Auswaschung in der portalvenösen oder venösen Phase zeigen, kategorisieren einen Progress. Reichern neue Tumoren kein KM an, kategorisieren sie einen Progress, wenn sie an aufeinanderfolgenden Messpunkten um mehr als 1 *cm* vergrößert sind [71].

2.3.5 Beurteilung mit der funktionellen Bildgebung

Bei lokalen Therapieverfahren sind physiologische Faktoren von Tumoren, wie die Gefäßneubildung, die Hypoxie und die zelluläre Proliferation, relevant für das Therapieansprechen. Die funktionelle Bildgebung erfasst diese Faktoren und gewinnt immer größere Bedeutung in der Beurteilung des Therapieansprechens [51].

Aktuell werden immer neuere Beurteilungsmethoden, die auf der Volumetrie, der Vaskularität, der Zellularität und dem Metabolismus der Tumoren basieren, erforscht und entwickelt [51]. Verfahren, die man sich dabei zu Nutze macht, sind volumetrische Messungen [100, 127] und funktionelle Bildgebungsmethoden wie die Diffusions- gewichtete MRT Bildgebung (DWI-MRT) [61], die dynamisch Kontrastmittel verstärkte MRT Bildgebung (DCE-MRT) [8] und die Magnetresonanz (MR) Spektroskopie [101]. Die funktionelle Bildgebung wird unter anderem verwendet, um die Aktivität des restlichen Tumorgewebes nach den Therapien zu beurteilen [95].

Das DWI-MRT misst die Bewegung von Wassermolekülen (Brown'sche Molekularbewegung) in einer gegebenen Zeit, wodurch Rückschlüsse auf die Zelldichte getroffen werden können [96]. Das DCE-MRT erfasst die Permeabilität von Blutgefäßen und die Perfusion des Gewebes [25]. Mit der MR Spektroskopie lassen sich wichtige Chemikalien in verschiedenen Körpergeweben messen und normales von erkranktem Gewebe unterscheiden [101].

Wir verwendeten in unserer Studie DCE-MRT Aufnahmen, Spätaufnahmen nach Kontrastmittelaufnahme eines Hepatozyten spezifischen Kontrastmittels in die Hepatozyten und DWI-MRT Aufnahmen zur Beurteilung des Therapieansprechens anhand der RECIST 1.1 Kriterien und mRECIST Kriterien nach durchgeführter TARE.

2.4 Tumorheterogenität

Erhöhte Heterogenität innerhalb von Tumoren ist für die Malignität von Tumoren bekannt und mit einer ungünstigen Tumorbilogie assoziiert [46]. Heterogene Tumoren haben eine schlechtere Prognose als homogenere [30]. Tumoren unterscheiden sich unter anderem in ihrer Zellularität, Genexpression, Angiogenese, Proliferation und ihrem Metabolismus. Sie sind diesbezüglich heterogen [60]. Räumliche Heterogenität existiert intertumoral, zwischen Tumoren eines Patienten, und intratumoral, innerhalb eines Tumors eines Patienten [93].

Die Heterogenität lässt sich histologisch oder mit der Bildgebung beurteilen. Für die histologische Beurteilung ist die Gewinnung einer Gewebeprobe durch eine Biopsie notwendig. Die Bildgebung hat den Vorteil, dass sie eine hohe räumliche Auflösung hat, mehrere Tumoren gleichzeitig samt deren Heterogenität erfassen kann und wiederholbar ist [46]. Da sich die intratumorale Heterogenität der Tumoren nach einer Therapie verändert, kann die Messung der Tumorheterogenität mit der Bildgebung einen enormen klinischen Nutzen bringen [30, 93].

Mit der funktionellen Bildgebung (siehe 2.3.5) lassen sich verschiedene Komponenten der Tumorheterogenität erfassen. Die PET-CT erfasst beispielsweise metabolische Prozesse, das DCE-MRT vaskuläre Prozesse und das DWI-MRT die Zellularität [60]. Im klinischen Alltag findet das DCE-MRT für die Diagnosestellung, das Tumorstaging und die Beurteilung des Therapieansprechens Verwendung. In der klinischen Praxis und in Studien wird oft nur die Tumorgroße gemessen, obwohl viel zusätzliche räumliche Information in den Daten der Bildgebung enthalten ist [93].

Im folgenden Kapitel wird auf die Quantifizierung der Tumorheterogenität mit Hilfe der radiologischen Bildgebung eingegangen [6].

2.5 Texturanalyse

2.5.1 Quantifizierung der Tumorheterogenität

Die Quantifizierung der Tumorheterogenität kann dem Begriff Radiomics zugeordnet werden. Radiomics beschreibt den Prozess der Quantifizierung und Umwandlung medizinischer Bilder in Daten, mit deren Analyse Entscheidungen unterstützt werden können [49].

Die Texturanalyse quantifiziert unter Verwendung statistischer Methoden räumliche Unterschiede von Signalintensitäten, die Tumorheterogenität in medizinischen Bildern [6, 20]. Mit der Texturanalyse berechnete Texturparameter haben das Potential Biomarker für die Charakterisierung von Tumoren, für die Verlaufskontrolle von Tumoren und für die Vorhersage des Therapieansprechens zu sein [6].

In der medizinischen Bildgebung hat die statistisch basierte Methode, mit der Analyse von Histogrammen und von Grauwertmatrizen, einen signifikanten Beitrag an der Vorhersage des Therapieansprechens nach erhaltener Strahlentherapie geleistet. Histogramme von Intensitäten repräsentieren die Verteilung von Pixel Intensitäten eines Bildes oder einer Region of Interest (ROI), aus denen sich die Texturparameter berechnen lassen [7].

2.5.2 Studien mit Texturparametern

Studien mit Texturparametern gibt es unter anderem zu folgenden Tumorentitäten: Kolorektales Karzinom, Gliom, Zervixkarzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und Sarkom [60].

In einer Studie von O'Connor et al. war ein besseres Therapieansprechen von 26 Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf eine Chemotherapie mit Bevacizumab und FOLFOX-6 mit prätherapeutischen Messungen mikrovaskulärer Heterogenität assoziiert. Die Messungen wurden in DCE-MRT Aufnahmen durchgeführt [92].

Chang et al. untersuchten DCE-MRT Aufnahmen von 13 Patienten mit Mammakarzinom jeweils vor und nach einer Chemotherapie. Der Vergleich der Texturparameter vor und nach der Chemotherapie zeigte eine Korrelation zwischen besserem Therapieansprechen und einem Anstieg der Wölbung, einer Abnahme des Mittelwertes und Abnahme der Standardabweichung des Mittelwertes der maximalen

Kontrastmittel Anreicherung. Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass das Verteilungsmuster bei Tumoren mit besserem Ansprechen homogener wird [23].

In einer Studie von De Cecco et al. mit Patienten mit CRC war die Wölbung von T2-gewichteten (T2w) MRT Aufnahmen bei Patienten mit einer Remission nach einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie signifikant niedriger als bei Patienten ohne Remission [31].

Zur Charakterisierung von Tumorentitäten mit Texturparametern gibt es ebenfalls vielversprechende Studien. Mayerhoefer et al. zeigten vielversprechende Ergebnisse Zysten und Hämangiome in MRT Aufnahmen mittels Texturanalyse zu differenzieren [82]. Des Weiteren zeigt eine Studie von Holli et al. signifikante Ergebnisse bei der Differenzierung zwischen Mammakarzinomgewebe und normalem Brustgewebe sowie zwischen Mammakarzinomgewebe vom invasiv lobulären und invasiv duktalem Typ [57].

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Durch eine scheinbare initiale Größenzunahme von Lebertumoren nach einer TARE ist die Beurteilung des Therapieansprechens mit anatomischen Beurteilungskriterien (WHO, RECIST) limitiert. Eine scheinbare Größenzunahme tritt durchschnittlich 29-31 Tage nach einer TARE auf und kann mehrere Monate persistieren [123]. Die Erfassung der Heterogenität von Tumoren kann die Beurteilung des Therapieansprechens unterstützen und prognostisch für das Ansprechen sein [30]. Die Heterogenität von Tumoren lässt sich mithilfe der Texturanalyse in Form von Texturparametern quantifizieren [6].

Beispielsweise waren in einer Studie von Goh et al., bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, Änderungen von Texturparametern der Lebermetastasen in KM verstärkten CT Aufnahmen prognostisch für die Zeit bis zu einem Progress (RECIST 1.1), nachdem sie mit zwei Zyklen Tyrosinkinase Inhibitoren behandelt wurden. [50].

In der Literaturodatenbank PubMed.gov von der United States National Library of Medicine gibt es nur eine Studie über die Methode der Histogramm-, Texturanalyse zur Erfassung der Tumorerheterogenität nach einer TARE, SIRT beziehungsweise Radioembolisation². Die Studie von Reiner et al. zeigte, dass die Erfassung der Tumorerheterogenität von behandelten HCC Tumoren, mittels einer Histogrammanalyse von Perfusions-CT Aufnahmen, das Potential besitzt das Therapieansprechen der mRECIST Kriterien vorherzusagen [107].

Demnach gibt es bei PubMed.gov nach unserer Kenntnis keine Studie in der mit MRT Aufnahmen die Histogramm-, oder Texturanalyse nach einer TARE durchgeführt wurde und mit den Texturparametern das Therapieansprechen untersucht wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde explorativ untersucht, ob Texturparameter von Lebertumoren das Potential besitzen das Therapieansprechen nach einer transarteriellen Radioembolisation, welches mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien beurteilt wurde, vorherzusagen. Des Weiteren wurde getestet, ob das Therapieansprechen mit dem Gesamtüberleben korreliert und ob die Texturparameter mit der TTP und dem Gesamtüberleben korrelieren.

² PubMed-Suchbegriffe: Transarterial radioembolization, TARE, selective internal radiotherapy, SIRT oder radioembolization kombiniert mit histogram analysis oder texture analysis (Stand: 12.10.2017)

Wir formulierten folgende Fragen:

- Haben Texturparameter das Potential das Auftreten einer Remission vorherzusagen?
- Haben Texturparameter das Potential das Auftreten eines Progresses vorherzusagen?
- Haben Änderungen der Texturparameter zwischen arterieller, portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs das Potential eine Remission vorherzusagen?
- Haben Änderungen der Texturparameter zwischen arterieller, portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs das Potential einen Progress vorherzusagen?
- Korreliert das Therapieansprechen mit dem Gesamtüberleben?
- Korrelieren Texturparameter und/oder Änderungen der Texturparameter zwischen den Phasen des DCE-MRTs mit der Zeit bis zu einem Progress?
- Korrelieren Texturparameter und/oder Änderungen der Texturparameter zwischen den Phasen des DCE-MRTs mit dem Gesamtüberleben?

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien

Bilddaten von 193 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2014 im Städtischen Klinikum Karlsruhe mit einer TARE behandelt wurden, standen für eine retrospektive Analyse zur Verfügung.

Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien angewendet.

Einschlusskriterien:

- Zwischen dem 1. Januar 2006 und 31. Dezember 2014 durchgeführte TARE unabhängig des Primärtumors

Ausschlusskriterien:

- Keine verfügbaren Ausgangs-MRT Daten innerhalb einer Woche nach durchgeführter TARE
- Keine verfügbaren MRT Daten im Zeitraum von 2-4 Monaten nach durchgeführter TARE
- Weniger als 2 verfügbare MRT Verlaufsuntersuchungen nach der TARE
- Weitere lokale Therapie (TARE, RFA, Hemihepatektomie, Lebersplit) des behandelten Bereiches der Leber vor der 2. Verlaufsuntersuchung
- Keine reproduzierbare Messung möglich

3.2 Methodik

3.2.1 Beurteilung des Therapieansprechens

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte mit der Software mint LesionTM 3.0 (Mint Medical GmbH, Dossenheim, Deutschland) im Zeitraum März bis Dezember des Jahres 2015, anhand der RECIST 1.1 und der mRECIST Kriterien.

Die Software mint LesionTM bietet die Möglichkeit das Therapieansprechen von Krebstherapien nach etablierten Kriterien zu beurteilen. Zur Qualitätssicherung ist der Abschluss eines Falls in der Software nur möglich, wenn alle Bedingungen der Kriterien erfüllt wurden.

Durch die integrierte Texturanalyse in der Software erhielten wir für jede Markierung der Target Tumoren folgende validierte Parameter: Mean (engl. Mittelwert), Standard deviation (engl. Standardabweichung), Skewness (engl. Schiefe), Kurtosis (engl. Wölbung), Entropy (engl. Entropie), Uniformity (engl. Uniformität) [21, 45, 104]. Die Texturparameter sind in Kapitel 3.2.4 näher beschrieben.

Es wurden ausschließlich die behandelten Lebersegmente beurteilt. Tumoren anderer Organe waren für diese Studie nicht relevant, da die TARE ein lokales Therapieverfahren ist und lediglich das Ansprechen sowie die Textur der behandelten Lebertumoren untersucht werden sollte. Die Analyse basierte auf MRT Untersuchungen, welche im folgenden Kapitel beschrieben sind.

3.2.2 MRT Bildgebung

Die MRT Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla Scanner (Avanto, Siemens Erlangen) durchgeführt. Auf den folgenden Sequenzen wurden Messungen vorgenommen: FLASH 2D T1, FLASH 3D T1 (VIBE), DWI (b 50, b 400, b 800). Die Parameter für die Pulssequenzen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Verwendete MRT Pulssequenzen mit Parametern, 1,5 Tesla

PS	TR	TE	FW	FoV	ETL	SD	SA	Matrix
T1w	106 - 207	2,64- 2,84	80	185-365* 349-480	1	6-7	7,2- 9,1	320-384 x 34-227
T1w-	4,25-4,69	1,90-	10-	190-367*	1	3-5		256-320 x
DCE	(6,55)	2,38	11	380-470				102-194
DWI	2600- 4042 (12707)	64-75	90	220-343* 350-480	1	5-7	7,2- 8,4	160-192 x 88-150

Abkürzungen: MRT, Magnetresonanztomographie; PS, Pulssequenz; TR, Repetitionszeit (*ms*); TE, Echozeit (*ms*); FW, Flipwinkel (Grad); FoV, Field of View (*mm*); ETL, Echo train length; SD, Schichtdicke (*mm*); SA, Schichtabstand (*mm*); Matrix; T1w, T1-gewichtet; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung)

Die DCE Messung (FLASH 3D T1) erfolgte nach intravenöser Injektion des Kontrastmittels Gadolinium-(DTPA) (Primovist[®], Bayer Healthcare) [19], mit zeitlich individuellem Beginn der Messung der arteriellen, portalvenösen und venösen Phase. Zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase lagen durchschnittlich 41,0 *s* und zwischen der portalvenösen und venösen Phase 41,2 *s*. Die durchschnittliche Zeit zwischen der arteriellen und hepatozellulären Phase (FLASH 2D T1) betrug 35,6 *min* [121].

Die DWI Messung wurde mit einer single-shot, echo-planaren Sequenz durchgeführt, welche für Leber Aufnahmen am häufigsten verwendet wird. Dabei wurden b-Werte von 50 *s/mm²* und 800 *s/mm²* sowie teilweise 400 *s/mm²* verwendet. Der b-Wert bestimmt die Stärke der Diffusionswichtung [75]. Gewebe mit hoher Zellularität zeigen eine Diffusionsrestriktion, die mit einer Hyperintensität in Aufnahmen mit hohen b-Werten einhergeht [32]. Mit dem DWI-MRT können somit Rückschlüsse auf die Zelldichte getroffen werden [96].

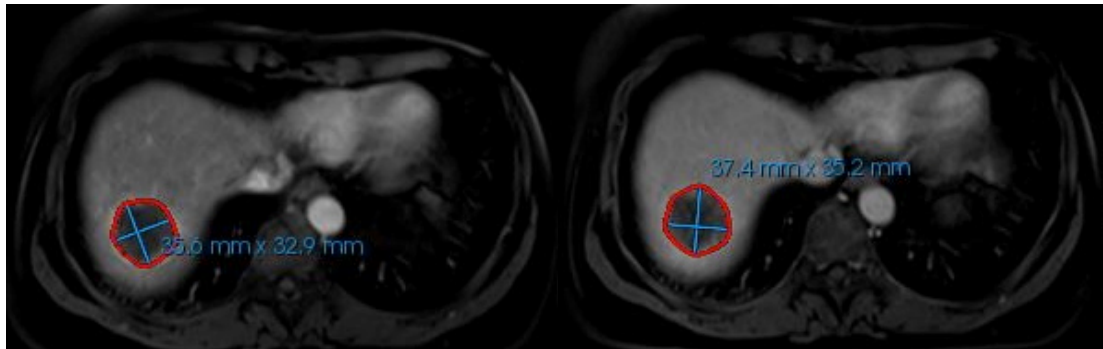
3.2.3 Bildanalyse

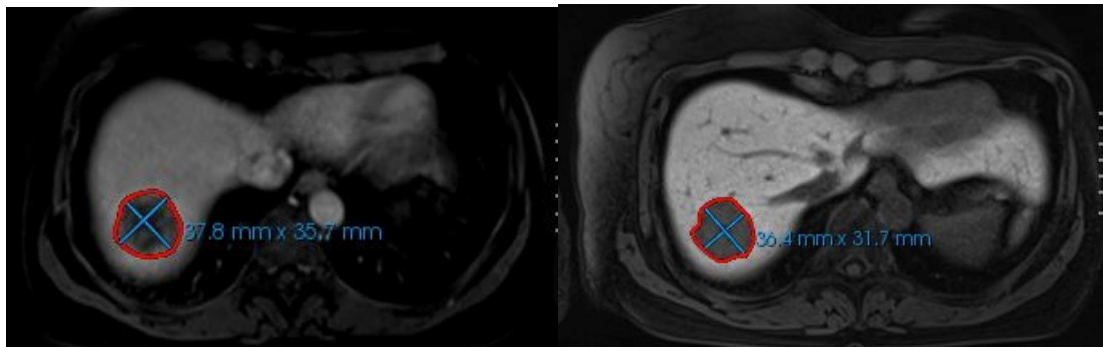
Die Markierung der Tumoren erfolgte durch die Festlegung einer ROI in der Schicht, in der diese den längsten Durchmesser und die beste Reproduzierbarkeit aufwiesen. Die ROI für die RECIST 1.1 Kriterien war als Kontur des gesamten Tumors definiert und für die mRECIST Kriterien als Kontur des KM verstärkten Bereiches der Tumoren in der arteriellen Phase des DCE-MRTs. Zeigten sich bei der Beurteilung mit den mRECIST Kriterien keine KM verstärkten Bereiche, war ebenfalls die Kontur des gesamten Tumors die ROI.

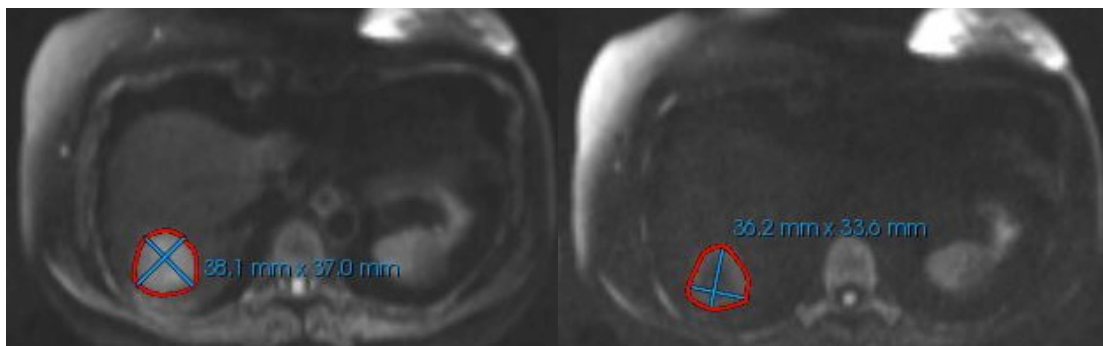
Für die Beurteilung mit den RECIST 1.1 Kriterien war es das Ziel, die Target Tumoren in der hepatozellulären Phase des MRTs zu markieren. War dies aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit nicht möglich, wurde alternativ die Phase der DCE-MRT Aufnahmen mit der besten Reproduzierbarkeit der Tumoren verwendet. Das Therapieansprechen wurde in jeweils 27 der 55 Fälle in der hepatozellulären sowie der venösen Phase beurteilt und einmal in der arteriellen Phase. Um die Texturparameter der markierten Target Tumoren auch für die anderen Sequenzen zu erhalten, wurden diese, ohne das Therapieansprechen zu beeinflussen, ebenfalls in den restlichen Sequenzen markiert. Lediglich beim Auftreten von neuen Tumoren beeinflusste eine Markierung auf einer anderen Sequenz das Therapieansprechen (siehe Tabelle 2c unter 2.3.3).

Non-Target Tumoren des behandelten Leberbereichs wurden markiert, wenn Sie im Verlauf einen eindeutigen Progress zeigten oder komplett verschwanden. Lag dies nicht vor, handelte es sich um Non-Complete Response/Non-Progressive Disease (siehe Tabelle 2b und 2c unter 2.3.3) [37]. Bei mangelnder Abgrenzbarkeit wurden keine Markierungen der Tumoren durchgeführt. Im Anhang 2 zeigt Tabelle 79 die Anzahl durchgeführter und fehlender Markierungen von Target Tumoren pro Sequenz für die Beurteilung mit den RECIST 1.1.

Die Abbildungen 1 A-F zeigen einen Lebertumor in Segment 7 samt markierter ROI für die Beurteilung mit den RECIST 1.1 Kriterien in den verwendeten MRT Sequenzen. Am Ende des Kapitels zeigen die Abbildungen 2 A und B ein HCC in Segment 6 samt markierter ROI für die Beurteilung mit den mRECIST Kriterien.


A: Arterielle Phase des DCE-MRTs

B: Portalvenöse Phase des DCE-MRTs

C: Venöse Phase des DCE-MRTs

D: Hepatozelluläre Phase

E: b-Wert = 50 s/mm^2 des DWI-MRTs

F: b-Wert = 800 s/mm^2 des DWI-MRTs

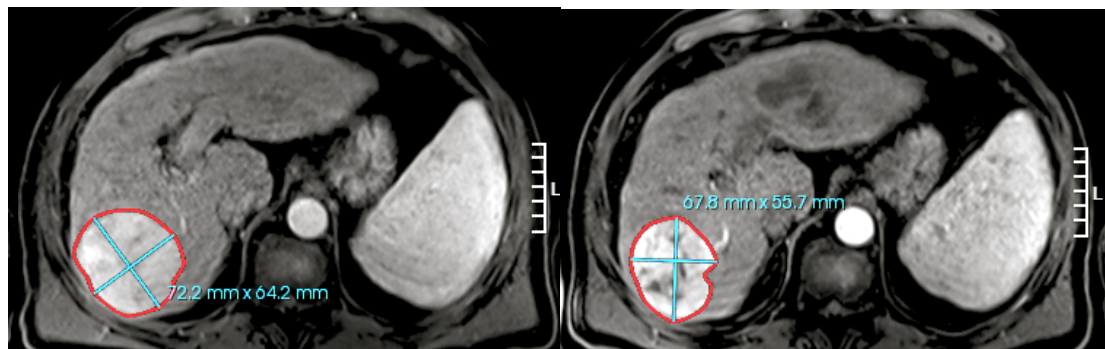
Abbildung 1 A-F: Darstellung der ROI einer Lebermetastase (RECIST 1.1)

Abkürzungen: ROI, Region of Interest; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

Angestrebt wurden somit Markierungen in der hepatocellulären Phase des MRTs, in der arteriellen, der portalvenösen sowie der venösen Phase der DCE-MRT Aufnahmen und in Aufnahmen des DWI-MRTs mit b-Werten von 50 s/mm^2 , 400

s/mm^2 und $800\ s/mm^2$. Für die Analyse erhielten wir von jeder Markierung die Texturparameter.

Bei den mRECIST Kriterien wurden Target Tumoren nur in der arteriellen Phase des DCE-MRTs markiert. Die Markierung der Target Tumoren wurde nicht in anderen Sequenzen durchgeführt, da die arterielle Kontrastmittelverstärkung der Tumoren für die Beurteilung nach den mRECIST Kriterien relevant ist. Für die statistische Analyse der mRECIST Kriterien wurden für die restlichen Sequenzen die Texturparameter der Markierungen der RECIST 1.1 Kriterien verwendet. Non-Target Tumoren wurden analog den RECIST 1.1 Kriterien befundet (siehe oben), zuzüglich der Markierung von Lymphknoten der Leberpforte mit einer Kurzachse $>2\ cm$, da diese einen eindeutigen Progress definieren und der Dokumentation des Vorhandenseins einer Portalvenenthrombose, eines Pleuraergusses sowie eines Aszites [71]. Tabelle 80 im Anhang 2 zeigt die Anzahl der durchgeführten Markierungen von Target Tumoren.



A: Ausgangsuntersuchung

B: FU 1

Abbildung 2 A und B: Darstellung der ROI eines HCC (mRECIST)

Abkürzungen: FU, Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung); ROI, Region of Interest; HCC, Hepatozelluläres Karzinom

3.2.4 Texturparameter

Die folgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht der verwendeten Texturparameter und zeigt die Änderungen der verschiedenen Parameter bei einer Zunahme der Heterogenität. Die Formeln zur Berechnung der Texturparameter sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4 Übersicht der Texturparameter

Texturparameter	Abkürzung	Definition	Heterogener
Mean	m	Durchschnittliche Pixelintensität	
Standard deviation	sd	Abweichung der Signalintensität um m	↑
Skewness	s	Asymmetrie des Histogramms	+
Kurtosis	k	Wölbung des Histogramms	↑
Entropy	e	Unregelmäßigkeiten der Intensitätsverteilung	↑
Uniformity	u	Uniformität der Intensitätsverteilung	↓

Übersetzungen: Mean (engl. Mittelwert); Standard deviation (engl. Standardabweichung); Skewness (engl. Schiefe); Kurtosis (engl. Wölbung); Entropy (engl. Entropie); Uniformity (engl. Uniformität) [30]

Mean ist der Mittelwert der Intensitätswerte und Standard deviation (engl. Standardabweichung) ein Maß der Abweichungen der Intensitätswerte vom Mittelwert [30]. Der Bereich der Standardabweichung über und unter dem Mittelwert enthält 68,2 % aller Werte [54].

Skewness (engl. Schiefe) beschreibt die Asymmetrie des Histogramms, die Verteilung der Pixel Intensitäten im Vergleich zur Normalverteilung. Bei einem Wert von 0 ist das Histogramm normalverteilt und somit symmetrisch. Bei Werten >0 ist die Mehrzahl der Intensitätswerte auf der rechten Seite des Histogramms und größer als der Mittelwert, und bei Werten <0 auf der linken Seite des Histogramms und kleiner als der Mittelwert [107].

Kurtosis repräsentiert die Wölbung des Histogramms im Vergleich zur Normalverteilung [107]. In mint LesionTM 3.0 ist das Histogramm bei einem Wert von 3 normalverteilt. Bei Werten >3 ist das Histogramm spitzer und bei einem Wert <3 flacher als die Normalverteilung.

Entropy (engl. Entropie) misst die Unregelmäßigkeiten eines Histogramms [60]. Umso höher die Entropie ist, desto heterogener ist das Histogramm.

Uniformity (engl. Uniformität) misst die Gleichmäßigkeit der Intensitätswerte und reflektiert die Verteilung der Intensitätswerte innerhalb eines Tumors [30].

Nach initialen Untersuchungen wird vermutet, dass eine hohe Standardabweichung, positive Schiefe, hohe Wölbung, hohe Entropie und niedrige Uniformität auf eine vermehrte intratumorale Heterogenität und schlechtere Prognose hindeutet [30].

Abbildung 3 zeigt zur Veranschaulichung der Parameter Schiefe und Wölbung das Histogramm von 2 verschiedenen Lebertumoren dieser Studie. Auf der Abszisse ist die Signalintensität und auf der Ordinate die Häufigkeit (%) angegeben.

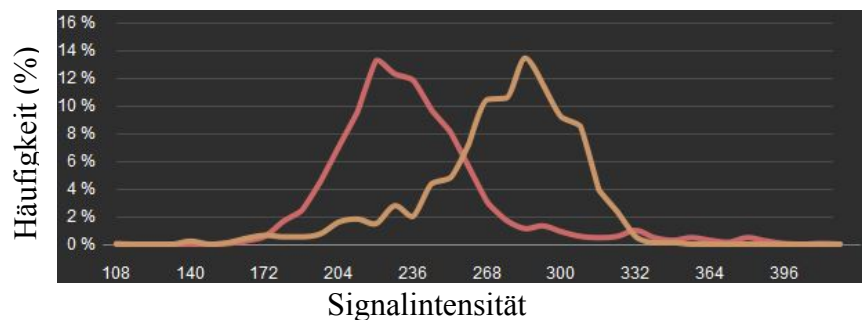
A: Schiefe

Rot:

$s=1,5$

Orange:

$s=-1,1$



B: Wölbung

Rot:

$k=2,6$

Orange:

$k=4,8$

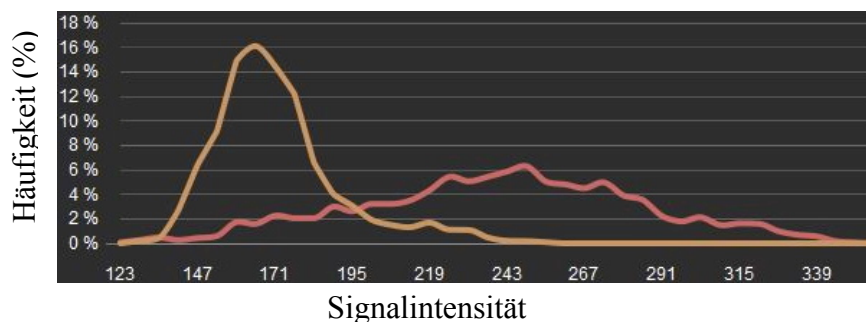


Abbildung 3 A und B: Histogramme von Lebertumoren dieser Studie

Abkürzungen: s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung)

Tabelle 5 Formeln der Texturparameter

Texturparameter	Formel
Mittelwert	$\frac{1}{n} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)]$
Standardabweichung	$\sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y) - \bar{a}]^2}$
Schiefe	$\frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \left[\frac{a(x,y) - \bar{a}}{sd(a)} \right]^3$
Wölbung	$\frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \left[\frac{a(x,y) - \bar{a}}{sd(a)} \right]^4$
Entropie	$-\sum_{l=1}^k [p(l)] \log_2[p(l)]$
Uniformität	$\sum_{l=1}^k [p(l)]^2$

Abkürzungen: R , ROI in Bild $a(x,y)$; n , Anzahl der Pixelwerte in R ; \bar{a} , Mittelwert in R ; l , Pixelwert von $l=1$ bis k in R ; $sd(a)$, Standardabweichung von a ; $p(l)$, Wahrscheinlichkeit des Auftretens von l [30]

3.3 Statistik

Die statistischen Methoden dieses Kapitels wurden an dem Gesamtkollektiv dieser Arbeit sowie an folgenden Subgruppen durchgeführt: Primäre Lebertumoren, Lebermetastasen, hypervaskularisierte Lebertumoren und hypovaskularisierte Lebertumoren.

3.3.1 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht parametrischer Test, der keine Normalverteilung der Variablen voraussetzt und die Mediane der Variablen auf signifikante Unterschiede prüft [139]. Um die Fragen aus 2.6 zu beantworten, prüften wir für jede Sequenz folgende Annahmen mit dem exakten Mann-Whitney-U-Test:

1. Zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung unterscheiden sich die Texturparameter der Target Tumoren von Fällen mit einer Remission von denen ohne Remission.
2. Zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung unterscheiden sich die Änderungen der Texturparameter zwischen arterieller, portalvenöser und venöser Phase der DCE-MRT Aufnahmen bei Fällen mit, von Fällen ohne Remission.
3. Bei Fällen mit einem Progress unterscheiden sich die Texturparameter der Target Tumoren der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, von den Texturparametern der vorletzten vorhandenen Untersuchung der Fälle ohne Progress.
4. Bei Fällen mit einem Progress unterscheiden sich die Änderungen der Texturparameter zwischen arterieller, portalvenöser und venöser Phase der DCE-MRT Aufnahmen der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, von den Änderungen der Texturparameter der vorletzten vorhandenen Untersuchung der Fälle ohne Progress.

Für die Annahmen eins und zwei verwendeten wir die Texturparameter der Ausgangsuntersuchung. Für Annahmen drei und vier verwendeten wir folgende

Untersuchungszeitpunkte. Bei Fällen mit einem Progress verwendeten wir die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses. Bei Fällen ohne einen Progress wurden die Texturparameter des vorletzten vorhandenen Untersuchungszeitpunktes gewählt. Dieser Zeitpunkt repräsentiert die letzte für uns verfügbare Untersuchung vor einem möglichen Progress. Durch die Auswahl der genannten Untersuchungszeitpunkte testeten wir, ob die Texturparameter das Therapieansprechen der RECIST 1.1 sowie der mRECIST Kriterien einen Zeitpunkt früher differenzieren können. Die Mann-Whitney-U-Tests erfolgten explorativ, weshalb wir keine Korrektur des p-Wertes für multiples Testen durchführten.

3.3.2 Logistische Regressions- und ROC-Kurvenanalyse

Die Texturparameter mit signifikanten Ergebnissen im Mann-Whitney-U-Test wurden mit der einfachen logistischen Regression und mit ROC-Kurven analysiert. Waren mehrere signifikante Ergebnisse in einer Sequenz vorhanden, wurde zusätzlich eine multiple logistische Regressions- und ROC-Kurvenanalyse durchgeführt. Die einfache und multiple Regressionsanalyse sowie die ROC-Kurvenanalyse setzen eine Fallzahl von 10 Fällen pro Testereignis voraus, weshalb wenige signifikante Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests nicht analysiert werden konnten [48].

Mit der logistischen Regression untersuchten wir, ob die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit haben, dass das Testereignis eintritt. Für Annahme eins und zwei war das Testereignis eine Remission und für Annahme drei und vier ein Progress. Als Ergebnis erhält man unter anderem den Achsenabschnitt α und den Regressionskoeffizienten β des Modells, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Testereignisses mit der Formel $p = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$ berechnen lässt. Im multiplen Modell wird βX durch $\beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m$ ersetzt [10].

Mit der ROC-Kurvenanalyse lassen sich Parameter hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität für das Auftreten eines Ereignisses untersuchen und vergleichen [40]. Eine ROC-Kurve zeigt die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) der Häufigkeitsverteilungen auf der Ordinate und die Falsch-Positiv-Rate (1 – Spezifität) auf der Abszisse. Je weiter der Abstand zwischen der ROC-Kurve und der Diagonalen ist, desto besser ist

das Ergebnis. Verläuft die Kurve entlang der Diagonalen, spricht dies für Zufallsbefunde. Durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve lässt sich die Güte des Ergebnisses quantifizieren. Ein Wert von 1,0 ist als optimal und ein Wert von 0,5 als Zufallsbefund anzusehen [12].

Zeigten mehrere Texturparameter einer Sequenz signifikante Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test, prüften wir die entsprechenden ROC-Kurven dieser Parameter mit der nichtparametrischen DeLong Methode auf signifikante Unterschiede [33].

Zur Ermittlung der optimalen Trennwerte der signifikanten Texturparameter des Mann-Whitney-U-Tests verwendeten wir den Youden-Index der ROC-Kurven mit folgender Formel $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$. Es resultieren Werte zwischen 0 und 1, wobei eine Unterscheidung umso besser ist, je näher der Youden-Index bei 1 liegt [141].

3.3.3 Überlebenszeitanalyse

Das Gesamtüberleben berechneten wir mit der Kaplan-Meier Methode und verglichen die Überlebenskurven des Therapieansprechens mit dem LogRank Test [28, 137]. Der LogRank Test ist ein nichtparametrischer Test, der das Mortalitätsrisiko in verschiedenen Gruppen auf einen signifikanten Unterschied prüft [144].

Startzeitpunkt der Kaplan-Meier Analyse war die TARE und Endzeitpunkt das Eintreten des Todes. Bei fünf Patienten wurde der letzte Kontakt als Endzeitpunkt verwendet, da diese zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Stand: 20. März 2016).

3.3.4 Cox-Regressionsanalyse

Mit dem Cox-Modell lässt sich der Einfluss von erklärenden Variablen auf Ereigniszeiten untersuchen [143]. Wir testeten den Einfluss von den Texturparametern und den Änderungen der Texturparameter im DCE-MRT der Ausgangsuntersuchungen auf die TTP und das Gesamtüberleben. Hiermit lassen sich mögliche Korrelationen feststellen. Als Ergebnis der Analyse erhält man das Hazard-Ratio und das Konfidenzintervall (KI). Das Hazard-Ratio ist ein Maß für die Größe des Zusammenhangs und gibt in unserem Fall die Veränderung des Progressrisikos und des Sterberisikos an, wenn sich die Texturparameter um eine Einheit erhöhen

[145]. Wir berücksichtigten, dass für die Durchführung der Cox-Regression mindestens 10 Ereignisse für jede freie Variable notwendig waren [48]. Aufgrund des explorativen Ansatzes, führten wir keine Korrektur des p-Wertes für multiples Testen durch.

In 41 der 55 Fälle dieser Studie konnten zwei Target Tumoren zur Beurteilung des Therapieansprechens mit den RECIST 1.1 Kriterien gemessen werden. In den 41 Fällen wurde der Mittelwert der Texturparameter der zwei Target Tumoren für die statistische Analyse verwendet. Für die Markierungen der mRECIST Kriterien traf dies in 37 der 55 Fälle zu.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die gesamte Analyse wurde mit der statistischen Software R 3.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) sowie mit Microsoft Excel 14.5.2 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Ergebnisse der Ein- und Ausschlusskriterien

Inkludiert in die Studie wurden alle Patienten unabhängig des Primärtumors, die zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2014 mit einer TARE behandelt wurden (*193 Patienten*). Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten (*142 Patienten*) bei denen keine Ausgangs-MRT Daten innerhalb einer Woche (*19 Patienten*), keine MRT Daten im Zeitraum von 2-4 Monaten nach durchgeführter TARE (*62 Patienten*) und insgesamt weniger als zwei Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung) MRT Untersuchungen (*45 Patienten*) verfügbar waren. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die vor der 2. FU Untersuchung eine lokale Therapie der Lebertumoren erhielten (*11 Patienten*) oder bei denen keine reproduzierbaren Messungen anhand der RECIST 1.1 Kriterien möglich waren (*5 Patienten*).

Bei drei Patienten waren die Ein- sowie Ausschlusskriterien auch nach einer 2. TARE und bei einem Patienten zusätzlich nach einer 3. TARE erfüllt, weshalb bei diesen Patienten jeweils ein neuer Fall erstellt wurde, welche in die Studie inkludiert wurden. Somit beinhaltet die Studie insgesamt 55 behandelte Fälle, 51 nach der 1. TARE, drei nach der 2. TARE und ein Fall nach der 3. TARE.

4.1.2 Transarterielle Radioembolisation

In allen 55 Fällen wurden SIR-Spheres® (Sirtex Medical Europe GmbH, Bonn, Deutschland) verwendet. Die durchschnittlich applizierte Dosis betrug 1498 MBq (700-2280 MBq) und bei den Fällen mit Behandlung des rechten sowie linken Leberlappens 1708 MBq (700-2280 MBq). In 7 Fällen (12,7 %) wurde der linke Leberlappen, in 9 Fällen (16,4 %) der rechte Leberlappen, in 4 Fällen (7,3 %) zusätzlich zum rechten Leberlappen das Segment 4 und in 34 Fällen (61,8 %) der rechte und linke Leberlappen behandelt. In einem Fall (1,8 %) wurde nur Segment 8 behandelt.

Periprozedurale Komplikationen waren Übelkeit in 1,8 %, Bradykardie in 1,8 % und Oberbauchschmerzen in 5,5 % der Fälle. Folgende postprozedurale Komplikationen wurden dokumentiert: Übelkeit in 1,8 %, Gastritis in 1,8 %, Cholangitis in 1,8 %, Fieber in 3,6 % und Oberbauchschmerzen in 7,3 % der Fälle.

4.1.3 Fallcharakteristika (Gesamtkollektiv)

Bei den 55 Fällen handelte es sich um 22 Frauen (40,0 %) und 33 Männer (60,0 %) (Verhältnis von 1:1,5). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TARE lag bei 66,2 Jahren wobei die Altersspanne von 46 bis 83 Jahren reichte. Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Charakteristika, Tabelle 7 über die Tumorstadien, Tabelle 8 über die angewandten Therapieformen der eingeschlossenen Fälle des Gesamtkollektivs für die Beurteilung mit den RECIST 1.1 Kriterien und Tabelle 9, 10 und 11 für die Beurteilung mit den mRECIST Kriterien. Im Hinblick auf die formulierten Fragen in 2.6 sind die Tabellen in Fälle mit und ohne Remission sowie mit und ohne Progress unterteilt.

Tabelle 6 Gesamtkollektiv: Charakteristika der eingeschlossenen Fälle (RECIST 1.1)

Charakteristika	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	14 (25,5)	41 (74,5)	37 (67,3)	18 (32,7)
Alter, Jahre					
Mittelwert	66,2	62,6	67,4	66,9	64,6
Spanne	46 - 83	46 - 81	46 - 83	46 - 83	46 - 78
sd	± 10,1	± 11,4	± 9,4	± 10,2	± 9,9
Geschlecht, n (%)					
Männlich	33 (60,0)	7 (50,0)	26 (63,4)	21 (56,8)	12 (66,6)
Weiblich	22 (40,0)	7 (50,0)	15 (36,6)	16 (43,2)	6 (33,3)
Tumorentität, n (%)					
HCC	8 (14,5)	1 (7,1)	7 (17,1)	6 (16,2)	2 (11,1)
CCC	7 (12,7)	1 (7,1)	6 (14,6)	4 (10,8)	3 (16,7)
CRC	18 (32,7)	3 (21,4)	15 (36,6)	15 (40,5)	3 (16,7)
NET	7 (12,7)	2 (14,3)	5 (12,2)	3 (8,1)	4 (22,2)
Mamma CA	5 (9,1)	3 (21,4)	2 (4,9)	3 (8,1)	2 (11,1)
Andere	10 (18,2)	4 (28,6)	6 (14,6)	6 (16,2)	4 (22,2)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); n, Anzahl; sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); HCC, Hepatozelluläres Karzinom; CCC, Cholangiozelluläres Karzinom; CRC, Kolorektales Karzinom; NET, Neuroendokriner Tumor; Mamma CA, Mammakarzinom; Andere: Gastrointestinaler Stromatumor, Glomustumor, Hämangioperizytom, Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Uteruskarzinom

Mit den RECIST 1.1 Kriterien betrug das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TARE in den Fällen mit Remission 62,6 Jahre und in den Fällen ohne Remission 67,4 Jahre. Bei den Fällen mit Progress betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der TARE 66,9 Jahre und bei den Fällen ohne Progress 64,6 Jahre.

Tabelle 7 Gesamtkollektiv: Tumorstadien der eingeschlossenen Fälle (RECIST 1.1)

Charakteristika	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	14 (25,5)	41 (74,5)	37 (67,3)	18 (32,7)
T1	4 (7,3)	1 (7,1)	3 (7,3)	4 (10,8)	-
T2	6 (10,9)	2 (14,3)	4 (9,7)	4 (10,8)	2 (11,1)
T3	20 (36,4)	3 (21,4)	17 (41,5)	17 (46,0)	3 (16,7)
T4	8 (14,5)	1 (7,1)	7 (17,1)	4 (10,8)	4 (22,2)
Tx	17 (30,9)	7 (50,0)	10 (24,4)	8 (21,6)	9 (50,0)
N0	9 (16,4)	2 (14,3)	7 (17,1)	8 (21,62)	1 (5,56)
N1	19 (34,5)	4 (28,6)	15 (36,6)	13 (35,14)	6 (33,32)
N2	6 (10,9)	1 (7,1)	5 (12,2)	5 (13,51)	1 (5,56)
N3	1 (1,8)	1 (7,1)	-	-	1 (5,56)
Nx	20 (36,4)	6 (42,9)	14 (34,1)	11 (29,73)	9 (50,0)
M0	16 (29,1)	3 (21,4)	13 (31,7)	9 (24,3)	7 (38,9)
M1	23 (41,8)	4 (28,6)	19 (36,3)	19 (51,4)	4 (22,2)
Mx	16 (29,1)	7 (50,0)	9 (22,0)	9 (24,3)	7 (38,9)
G2	29 (52,7)	6 (42,85)	23 (56,1)	18 (48,7)	11 (61,1)
G3	11 (20,0)	2 (14,3)	9 (21,95)	10 (27,0)	1 (5,6)
Gx	15 (27,3)	6 (42,85)	9 (21,95)	9 (24,3)	6 (33,3)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); T, Tumor; x, nicht bekannt; N, Lymphknoten; M, Metastasen; G, Grading

Tabelle 8 Gesamtkollektiv: Therapie der eingeschlossenen Fälle (RECIST 1.1)

Therapie	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	14 (25,5)	41 (74,5)	37 (67,3)	18 (32,7)
Vorherige, n (%)					
Rx, Primarius	40 (72,7)	13 (92,9)	27 (65,9)	27 (73,0)	13 (72,2)
Rx, Hepatisch	20 (36,4)	5 (35,7)	15 (36,6)	17 (45,9)	3 (16,7)
Chemotherapie	29 (52,7)	9 (64,3)	20 (48,8)	19 (51,4)	10 (55,6)
Radiotherapie	10 (18,2)	3 (21,4)	7 (17,1)	6 (16,2)	4 (22,2)
Lokal, Hepatisch	12 (21,8)	5 (35,7)	7 (17,1)	11 (29,7)	1 (5,6)
Targeted	16 (29,1)	5 (35,7)	11 (26,8)	10 (27,0)	6 (33,3)
Hormontherapie	10 (18,2)	5 (35,7)	5 (12,2)	3 (8,1)	7 (38,9)
Während FU, n (%)					
Rx, Primarius	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rx, Hepatisch	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chemotherapie	5 (9,1)	1 (7,1)	4 (9,8)	2 (5,4)	3 (16,7)
Radiotherapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokal, Hepatisch	8 (14,5)	2 (14,3)	6 (14,6)	6 (16,2)	2 (11,1)
Targeted	5 (9,1)	1 (7,1)	4 (9,8)	4 (10,8)	1 (5,6)
Hormontherapie	2 (3,6)	1 (7,1)	1 (2,4)	1 (2,7)	1 (5,6)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); n, Anzahl; Rx, Resektion; Targeted (engl. Zielgerichtete Therapie); FU, Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung)

Tabelle 9 Gesamtkollektiv: Charakteristika der eingeschlossenen Fälle (mRECIST)

Charakteristika	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	17 (30,9)	38 (69,9)	35 (63,6)	20 (36,4)
Alter, Jahre					
Mittelwert	66,2	62,5	67,8	66,6	65,6
Spanne	46 - 83	46 - 78	46 - 83	46 - 83	46 - 78
sd	± 10,1	± 9,7	± 9,9	± 10,3	± 9,9
Geschlecht, n (%)					
Männlich	33 (60,0)	9 (52,9)	24 (63,2)	20 (57,1)	13 (65,0)
Weiblich	22 (40,0)	8 (47,1)	14 (36,8)	15 (42,9)	7 (35,0)
Tumorentität, n (%)					
HCC	8 (14,5)	1 (5,9)	7 (18,4)	5 (14,3)	3 (15,0)
CCC	7 (12,7)	1 (5,9)	6 (15,8)	4 (11,4)	3 (15,0)
CRC	18 (32,7)	3 (17,6)	15 (39,5)	14 (40,0)	4 (20,0)
NET	7 (12,7)	5 (29,4)	2 (5,3)	4 (11,5)	3 (15,0)
Mamma CA	5 (9,1)	2 (11,8)	3 (7,9)	2 (5,7)	3 (15,0)
Andere	10 (18,2)	5 (29,4)	5 (13,1)	6 (17,1)	4 (20,0)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); n, Anzahl; sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); HCC, Hepatozelluläres Karzinom; CCC, Cholangiozelluläres Karzinom; CRC, Kolorektales Karzinom; NET, Neuroendokriner Tumor; Mamma CA, Mammakarzinom; Andere: Gastrointestinaler Stromatumor, Glomustumor, Hämangioperizytom, Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Uteruskarzinom

Bei der Beurteilung mit den mRECIST Kriterien war das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TARE in den Fällen mit Remission 62,5 Jahre und in den Fällen ohne 67,8 Jahre. In den Fällen mit Progress betrug es 66,6 Jahre und in den Fällen ohne 65,6 Jahre.

Tabelle 10 Gesamtkollektiv: Tumorstadien der eingeschlossenen Fälle (mRECIST)

Charakteristika	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	17 (30,9)	38 (69,9)	35 (63,6)	20 (36,4)
T1	4 (7,3)	1 (5,9)	3 (7,9)	2 (5,7)	2 (10,0)
T2	6 (10,9)	1 (5,9)	5 (13,2)	4 (11,4)	2 (10,0)
T3	20 (36,4)	3 (17,6)	17 (44,7)	17 (48,6)	3 (15,0)
T4	8 (14,5)	1 (5,9)	7 (18,4)	3 (8,6)	5 (25,0)
Tx	17 (30,9)	11 (64,7)	6 (15,8)	9 (25,7)	8 (40,0)
N0	9 (16,4)	1 (5,9)	8 (21,1)	6 (17,14)	3 (15,0)
N1	19 (34,5)	3 (17,6)	16 (42,1)	13 (37,14)	6 (30,0)
N2	6 (10,9)	1 (5,9)	5 (13,2)	4 (11,43)	2 (10,0)
N3	1 (1,8)	1 (5,9)	-	-	1 (5,0)
Nx	20 (36,4)	11 (64,7)	9 (23,7)	12 (34,29)	8 (40,0)
M0	16 (29,1)	1 (5,9)	15 (39,5)	7 (20,0)	9 (45,0)
M1	23 (41,8)	6 (35,3)	17 (44,7)	19 (54,3)	4 (20,0)
Mx	16 (29,1)	10 (58,8)	6 (15,8)	9 (25,7)	7 (35,0)
G2	29 (52,7)	4 (23,5)	25 (65,8)	17 (48,6)	12 (60,0)
G3	11 (20,0)	4 (23,5)	7 (18,4)	9 (25,7)	2 (10,0)
Gx	15 (27,3)	9 (53,0)	6 (15,8)	9 (25,7)	6 (30,0)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); T, Tumor; x, nicht bekannt; N, Lymphknoten; M, Metastasen; G, Grading

Tabelle 11 Gesamtkollektiv: Therapie der eingeschlossenen Fälle (mRECIST)

Therapie	Gesamt	PR	SD/PD	PD	SD/PR
Fälle, n (%)	55 (100)	17 (30,9)	38 (69,9)	35 (63,6)	20 (36,4)
Vorherige, n (%)					
Rx, Primarius	40 (72,7)	13 (76,5)	27 (71,1)	25 (71,4)	15 (75,0)
Rx, Hepatisch	20 (36,4)	5 (29,4)	15 (39,5)	17 (48,6)	3 (15,0)
Chemotherapie	29 (52,7)	7 (41,2)	22 (57,9)	17 (48,6)	12 (60,0)
Radiotherapie	10 (18,2)	4 (23,5)	6 (15,8)	5 (14,3)	5 (25,0)
Lokal, Hepatisch	12 (21,8)	5 (29,4)	7 (18,4)	10 (28,6)	2 (10,0)
Targeted	16 (29,1)	7 (41,2)	9 (23,7)	11 (31,4)	5 (25,0)
Hormontherapie	10 (18,2)	5 (29,4)	5 (13,2)	3 (8,6)	7 (35,0)
Während FU, n (%)					
Rx, Primarius	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rx, Hepatisch	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chemotherapie	5 (9,1)	0 (0)	5 (13,2)	2 (5,7)	3 (15,0)
Radiotherapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokal, Hepatisch	8 (14,5)	3 (17,6)	5 (13,2)	6 (17,1)	2 (10,0)
Targeted	5 (9,1)	2 (11,8)	3 (7,9)	4 (11,4)	1 (5,0)
Hormontherapie	2 (3,6)	2 (11,8)	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); n, Anzahl; Rx, Resektion; Targeted (engl. Zielgerichtete Therapie); FU, Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung)

4.1.4 Fallcharakteristika (Subgruppen)

Die Subgruppenanalyse in dieser Studie ergab 15 Fälle mit primären und 40 Fälle mit sekundären Lebertumoren. In 11 Fällen konnte gemäß den mRECIST Kriterien die hypervaskularisierten Bereiche der Lebertumoren beurteilt werden, während dies in 44 Fällen nicht möglich war. Tabelle 12 gibt eine Übersicht der Charakteristika, Tabelle 13 der Tumorstadien und Tabelle 14 der angewandten Therapieformen der Subgruppen. Im Hinblick auf die Subgruppenanalyse sind die Tabellen in primäre und

sekundäre sowie hypervaskularisierte und hypovaskularisierte Lebertumoren unterteilt.

Tabelle 12 Subgruppen: Charakteristika der eingeschlossenen Fälle

Charakteristika	Gesamt	Prim	Sek	Hyper	Hypo
Fälle, n (%)	55 (100)	15 (27,3)	40 (72,7)	11 (20,0)	44 (80,0)
Alter, Jahre					
Mittelwert	66,2	71,5	64,2	68,5	65,6
Spanne	46 - 83	57 - 83	46 - 82	57 - 79	46 - 83
sd	± 10,1	± 7,7	± 10,2	± 7,3	± 10,6
Geschlecht, n (%)					
Männlich	33 (60,0)	10 (66,7)	23 (57,5)	7 (63,6)	26 (59,1)
Weiblich	22 (40,0)	5 (33,3)	17 (42,5)	4 (36,4)	18 (40,9)
Tumorentität, n (%)					
HCC	8 (14,5)	8 (53,3)	-	5 (48,5)	3 (6,8)
CCC	7 (12,7)	7 (46,7)	-	1 (9,1)	6 (13,6)
CRC	18 (32,7)	-	18 (45,0)	-	18 (40,9)
NET	7 (12,7)	-	7 (17,5)	2 (18,2)	5 (11,4)
Mamma CA	5 (9,1)	-	5 (12,5)	-	5 (11,4)
Andere	10 (18,2)	-	10 (25,0)	3 (27,3)	7 (15,9)

Abkürzungen: Prim, Primäre Lebertumoren; Sek, Sekundäre Lebertumoren; Hyper, Hypervaskularisierte Lebertumoren; Hypo, Hypovaskularisierte Lebertumoren; n, Anzahl; sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); HCC, Hepatozelluläres Karzinom; CCC, Cholangiozelluläres Karzinom; CRC, Kolorektales Karzinom; NET, Neuroendokriner Tumor; Mamma CA, Mammakarzinom; Andere: Gastrointestinaler Stromatumor, Glomustumor, Hämangioperizytom, Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Uteruskarzinom

Bei den Fällen mit primären Lebertumoren betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der TARE 71,5 Jahre und bei den Fällen mit sekundären Lebertumoren 64,2 Jahre. Bei den Fällen mit den hypervaskularisierten Lebertumoren betrug das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TARE 68,5 Jahre und bei den Fällen mit hypovaskularisierten Lebertumoren 65,6 Jahre.

Tabelle 13 Subgruppen: Tumorstadien der eingeschlossenen Fälle

Charakteristika	Gesamt	Prim	Sek	Hyper	Hypo
Fälle, n (%)	55 (100)	15 (27,3)	40 (72,7)	11 (20,0)	44 (80,0)
T1	4 (7,3)	2 (13,3)	2 (5,0)	1 (9,1)	3 (6,8)
T2	6 (10,9)	3 (20,0)	3 (7,5)	-	6 (13,6)
T3	20 (36,4)	3 (20,0)	17 (42,5)	2 (18,2)	18 (40,9)
T4	8 (14,5)	2 (13,3)	6 (15,0)	1 (9,1)	7 (15,9)
Tx	17 (30,9)	5 (33,3)	12 (30,0)	7 (63,6)	10 (22,7)
N0	9 (16,4)	4 (26,7)	5 (12,5)	1 (9,1)	8 (18,2)
N1	19 (34,5)	2 (13,3)	17 (42,5)	-	19 (43,2)
N2	6 (10,9)	1 (6,7)	5 (12,5)	-	6 (13,6)
N3	1 (1,8)	-	1 (2,5)	-	1 (2,3)
Nx	20 (36,4)	8 (53,3)	12 (30,0)	10 (90,9)	10 (22,7)
M0	16 (29,1)	8 (53,3)	8 (20,0)	3 (27,3)	13 (29,5)
M1	23 (41,8)	2 (13,3)	21 (52,5)	3 (27,3)	20 (45,5)
Mx	16 (29,1)	5 (33,3)	11 (27,5)	5 (45,4)	11 (25,0)
G2	29 (52,7)	7 (46,7)	22 (55,0)	3 (27,3)	26 (59,1)
G3	11 (20,0)	3 (20,0)	8 (20,0)	2 (18,2)	9 (20,45)
Gx	15 (27,3)	5 (33,3)	10 (25,5)	6 (54,5)	9 (20,45)

Abkürzungen: Prim, Primäre Lebertumoren; Sek, Sekundäre Lebertumoren; Hyper, Hypervaskularisierte Lebertumoren; Hypo, Hypovaskularisierte Lebertumoren; n, Anzahl; T, Tumor; x, nicht bekannt; N, Lymphknoten; M, Metastasen; G, Grading

Tabelle 14 Subgruppen: Therapie der eingeschlossenen Fälle

Therapie	Gesamt	Prim	Sek	Hyper	Hypo
Fälle, n (%)	55 (100)	15 (27,3)	40 (72,7)	11 (20,0)	44 (80,0)
Vorherige, n (%)					
Rx, Primarius	40 (72,7)	4 (26,7)	36 (90,0)	4 (36,4)	36 (81,8)
Rx, Hepatisch	20 (36,4)	4 (26,7)	16 (40,0)	2 (18,2)	18 (40,9)
Chemotherapie	29 (52,7)	2 (13,3)	27 (67,5)	0 (0)	29 (65,9)
Radiotherapie	10 (18,2)	0 (0)	10 (25,0)	2 (18,2)	8 (18,2)
Lokal, Hepatisch	12 (21,8)	4 (26,7)	8 (20,0)	4 (36,4)	8 (18,2)
Targeted	16 (29,1)	0 (0)	16 (40,0)	2 (18,2)	14 (31,8)
Hormontherapie	10 (18,2)	0 (0)	10 (25,0)	0 (0)	10 (22,7)
Während FU, n (%)					
Rx, Primarius	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rx, Hepatisch	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chemotherapie	5 (9,1)	0 (0)	5 (12,5)	0 (0)	5 (11,4)
Radiotherapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokal, Hepatisch	8 (14,5)	1 (6,7)	7 (17,5)	0 (0)	8 (18,2)
Targeted	5 (9,1)	1 (6,7)	4 (10,0)	1 (9,1)	4 (9,1)
Hormontherapie	2 (3,6)	0 (0)	2 (5,0)	0 (0)	2 (4,5)

Abkürzungen: Prim, Primäre Lebertumoren; Sek, Sekundäre Lebertumoren; Hyper, Hypervaskularisierte Lebertumoren; Hypo, Hypovaskularisierte Lebertumoren; n, Anzahl; Rx, Resektion; Targeted (engl. Zielgerichtete Therapie); FU, Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung)

4.1.5 Therapieansprechen

Die Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Beurteilung des Therapieansprechens für jeden Zeitpunkt mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien des Gesamtkollektivs. Des Weiteren ist die durchschnittlich vergangene Dauer zwischen der Ausgangsuntersuchung, welche im Mittel 2,1 Tage nach der transarteriellen Radioembolisation stattfand, und der jeweiligen FU Untersuchung angegeben. Relevant für diese Arbeit war das Auftreten einer Remission beziehungsweise eines Progresses im gesamten Untersuchungsverlauf (Tabelle 16) sowie das beste Gesamtansprechen (Tabelle 17).

Tabelle 15 Übersicht des Therapieansprechens mit zeitlichem Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Gesamtkollektiv)

	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FU 5	FU 6	FU 7	FU 8
m, Tage seit	91,1	188,8	296,0	372,6	542,8	814,2	1021	1618
Baseline (sd)	(9,9)	(32,1)	(78,0)	(91,3)	(131,0)	(202,6)	(297,4)	(36,1)
RECIST 1.1								
Fälle, n	55	55	26	13	9	6	4	2
PD	12	32	16	5	1	1	1	-
(%)	(21,2)	(58,2)	(61,5)	(38,5)	(11,1)	(16,7)	(25,0)	
SD	34	14	4	3	2	1	1	-
(%)	(61,2)	(25,5)	(15,4)	(23,1)	(22,2)	(16,7)	(25,0)	
PR	9	9	6	5	6	4	2	1
(%)	(16,4)	(16,4)	(23,1)	(38,5)	(66,7)	(66,7)	(50,0)	(50,0)
CR	-	-	-	-	-	-	-	-
(%)								
NE	-	-	-	-	-	-	-	1
(%)								(50,0)

	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FU 5	FU 6	FU 7	FU 8
mRECIST								
Fälle, n	55	55	26	13	9	6	4	2
PD	6	23	17	4	1	2	2	-
(%)	(10,9)	(41,8)	(65,4)	(30,8)	(11,1)	(33,3)	(50,0)	
SD	38	18	3	2	1	-	-	-
(%)	(69,1)	(32,7)	(11,5)	(15,4)	(11,1)			
PR	10	13	5	7	7	4	2	2
(%)	(18,2)	(23,6)	(19,2)	(53,8)	(77,8)	(66,7)	(50,0)	(100)
CR	-	-	-	-	-	-	-	-
(%)								
NE	1	1	1	-	-	-	-	-
(%)	(1,8)	(1,8)	(3,8)					

Abkürzungen: FU, Follow-up (engl. Verlaufsuntersuchung); m, Mean (engl. Mittelwert); Baseline (engl. Ausgangsuntersuchung); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); n, Anzahl; PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); CR, Complete Response (engl. Komplette Remission); NE, not evaluable (engl. nicht beurteilbar)

Die 1. FU Untersuchung ist durchschnittlich 91,1 Tage und die 2. FU Untersuchung 188,8 Tage nach der Ausgangsuntersuchung durchgeführt worden. Es ist zu beachten, dass die Standardabweichung der Dauer ab der 1. FU Untersuchung, mit Ausnahme der 8. FU Untersuchung, stetig zunimmt. Näheres dazu unter 5.2.4.

Tabelle 16 Therapieansprechen der eingeschlossenen Fälle

Therapieansprechen	Gesamt	Prim	Sek	Hyper	Hypo
RECIST 1.1, n (%)	55	15	40	11	44
PR	14 (25,5)	2 (13,3)	12 (30,0)	1 (9,1)	13 (29,5)
SD/PD	41 (74,5)	13 (86,7)	28 (70,0)	10 (90,9)	31 (70,5)
PD	37 (67,3)	10 (66,7)	27 (67,5)	8 (72,7)	29 (65,9)
SD/PR	18 (32,7)	5 (33,3)	13 (32,5)	3 (27,3)	15 (34,1)
mRECIST, n (%)	55	15	40	11	44
PR	17 (30,9)	2 (13,3)	15 (37,5)	5 (45,5)	12 (27,3)
SD/PR	38 (69,1)	13 (86,7)	25 (62,5)	6 (54,5)	32 (72,7)
PD	35 (63,6)	9 (60,0)	26 (65,0)	7 (63,6)	28 (63,6)
SD/PR	20 (36,4)	6 (40,0)	14 (35,0)	4 (36,4)	16 (36,4)

Abkürzungen: Prim, Primäre Lebertumoren; Sek, Sekundäre Lebertumoren; Hyper, Hypervaskularisierte Lebertumoren; Hypo, Hypovaskularisierte Lebertumoren; n, Anzahl; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

Das Therapieansprechen ist in den jeweiligen Kapiteln unter 4.2 genauer beschrieben und in den jeweiligen Kapiteln im Anhang 1 ausführlich beschrieben.

Tabelle 17 Bestes Gesamtansprechen

Bestes Gesamtansprechen	Gesamt	Prim	Sek	Hyper	Hypo
RECIST 1.1, n (%)	55	15	40	11	44
PR	14 (25,5)	2 (13,3)	12 (30,0)	1 (9,1)	13 (29,6)
SD	30 (54,5)	10 (66,7)	20 (50,0)	9 (81,8)	21 (47,7)
PD	11 (20,0)	3 (20,0)	8 (20,0)	1 (9,1)	10 (22,7)
mRECIST, n (%)	55	15	40	11	44
PR	17 (30,9)	2 (13,3)	15 (37,5)	5 (45,45)	12 (27,3)
SD	33 (60,0)	10 (66,7)	23 (57,5)	5 (45,45)	28 (63,6)
PD	5 (9,1)	3 (20,0)	2 (5,0)	1 (9,1)	4 (9,1)

Abkürzungen: Prim, Primäre Lebertumoren; Sek, Sekundäre Lebertumoren; Hyper, Hypervaskularisierte Lebertumoren; Hypo, Hypovaskularisierte Lebertumoren; n, Anzahl; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

4.2 Kurzfassung der analytischen Ergebnisse

Die folgenden Kapitel 4.2.1 - 4.2.5 enthalten die Ergebnisse der analytischen Statistik. Eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse befindet sich in Kapitel 9, Anhang 1.

4.2.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv setzt sich aus 55 Fällen zusammen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen der Ausgangsuntersuchungen von Fällen mit und Fällen ohne Remission auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 14 Fällen eine Remission und in 41 Fällen keine Remission auf. Fünf der sechs Texturparameter mit signifikanten Unterschieden (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,03035$, Entropie $p=0,03612$, Uniformität $p=0,0354$; Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,01089$, Uniformität $p=0,01632$; DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,04092$) konnten mit der logistischen Regressions- und ROC-Kurvenanalyse auf einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Remission geprüft werden. Vier von fünf getesteten Parametern mit signifikanten Unterschieden zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission nach den RECIST 1.1 Kriterien (DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,0216$, Entropie $p=0,0448$; Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,0095$, Uniformität $p=0,0259$). Die entsprechenden ROC-Kurven zeigten Flächen unter den Kurven von 0,69-0,74, was für eine ordentliche bis gute Differenzierung spricht. Die Youden-Indices betrugen 0,35-0,46. Mit den mRECIST Kriterien trat in 17 Fällen eine Remission und in 38 Fällen keine auf. Zwischen den Fällen mit und den Fällen ohne Remission wies ein Parameter einen signifikanten Unterschied (Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,04982$) und Einfluss (Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,0288$) auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf. Die ROC-Kurve zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,68 eine ordentliche Differenzierung und hatte einen Youden-Index von 0,32.

Abbildung 4 stellt die Boxplots und ROC-Kurve der Entropie in der hepatozellulären Phase dar. Die Entropie zeigte unter den signifikanten Parametern des Mann-Whitney-U-Tests und der logistischen Regressionsanalyse die beste Fläche unter der Kurve (0,74) und den besten Youden-Index (0,46) zur Unterscheidung zwischen

Fällen mit einer Remission und denen ohne Remission nach den RECIST 1.1 Kriterien.

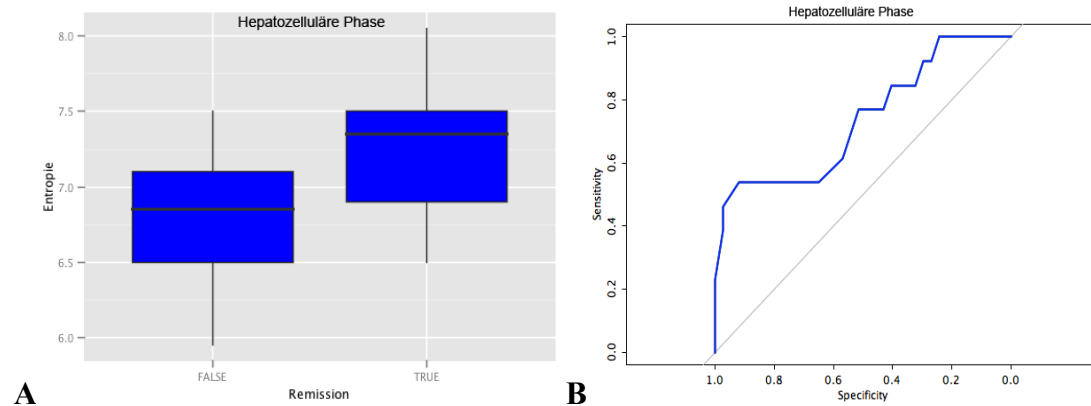


Abbildung 4 A und B: Gesamtkollektiv, Boxplots (A) und ROC-Kurvenanalyse (B) der Entropie in der hepatozellulären Phase zur Unterscheidung zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (RECIST 1.1)

A: Boxplots; **B:** ROC-Kurvenanalyse

Farben: Blau=Entropie

Des Weiteren testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen von Fällen mit und Fällen ohne Progress auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 37 Fällen ein und in 18 Fällen kein Progress auf und mit den mRECIST Kriterien in 35 Fällen ein und in 20 Fällen kein Progress. Bei den Fällen mit einem Progress wählten wir den Untersuchungszeitpunkt vor dem Auftreten des Progresses und bei den Fällen ohne Progress den vorletzten vorhandenen Untersuchungszeitpunkt für die Analyse aus. Die Texturparameter mit signifikanten Unterschieden (*RECIST 1.1*: DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Mittelwert $p=0,04053$, Standardabweichung $p=0,0421$ und *mRECIST*: DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Mittelwert $p=0,04947$) konnten aufgrund zu geringer Fallzahl pro Testereignis nicht mit logistischer Regression und ROC-Kurven analysiert werden [48].

Zudem wendeten wir die oben beschriebenen Vorgehensweisen für Änderungen der Texturparameter zwischen den einzelnen Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen an. Hierbei zeigte die Änderung der Standardabweichung von arterieller zu portalvenöser Phase einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen mit und

Fällen ohne Remission nach den mRECIST Kriterien ($p=0,02464$), aber keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission ($p=0,0634$). Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,69 und der Youden-Index 0,36.

Zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied in der Änderung des Mittelwertes von portalvenöser zu venöser Phase (*RECIST 1.1*: $p=0,01484$ und *mRECIST*: $p=0,03417$). Im logistischen Regressionsmodell zeigten diese keine signifikanten Ergebnisse (*RECIST 1.1*: $p=0,0640$ und *mRECIST*: $p=0,1094$). Die ROC-Kurven wiesen trotzdem Flächen unter den Kurven von 0,70 (*RECIST 1.1*) und 0,67 (*mRECIST*) mit Youden-Indices von 0,50 (*RECIST 1.1*) und 0,48 (*mRECIST*) auf.

Waren mehrere Texturparameter einer Sequenz im Mann-Whitney-U-Test signifikant, wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es resultierten keine Signifikanzen und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der Texturparameter einer Sequenz mit der DeLong Methode.

Außerdem führten wir eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier durch, mit der ein medianes Gesamtüberleben von 18,04 Monaten nach durchgeführter TARE ermittelt wurde. Die Fälle mit dem besten Gesamtansprechen einer Remission ($n=14$) nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten eine mÜLZ von 20,78 Monaten, die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=30$) von 15,06 Monaten und die Fälle mit einem Progress ($n=11$) von 12,71 Monaten. Nach den mRECIST Kriterien betrug die mÜLZ der Fälle mit einer Remission ($n=17$) 21,65 Monate, mit einem stabilen Zustand ($n=33$) 13,24 Monate und mit einem Progress ($n=5$) 13,93 Monate. Mit dem LogRank Test konnten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des Therapieansprechens für die RECIST 1.1 Kriterien ($p=0,00276$) sowie für die mRECIST Kriterien ($p=0,000251$) nachgewiesen werden.

In Abbildung 5 sind die Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeitanalyse, unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen mit den RECIST 1.1 Kriterien, dargestellt.

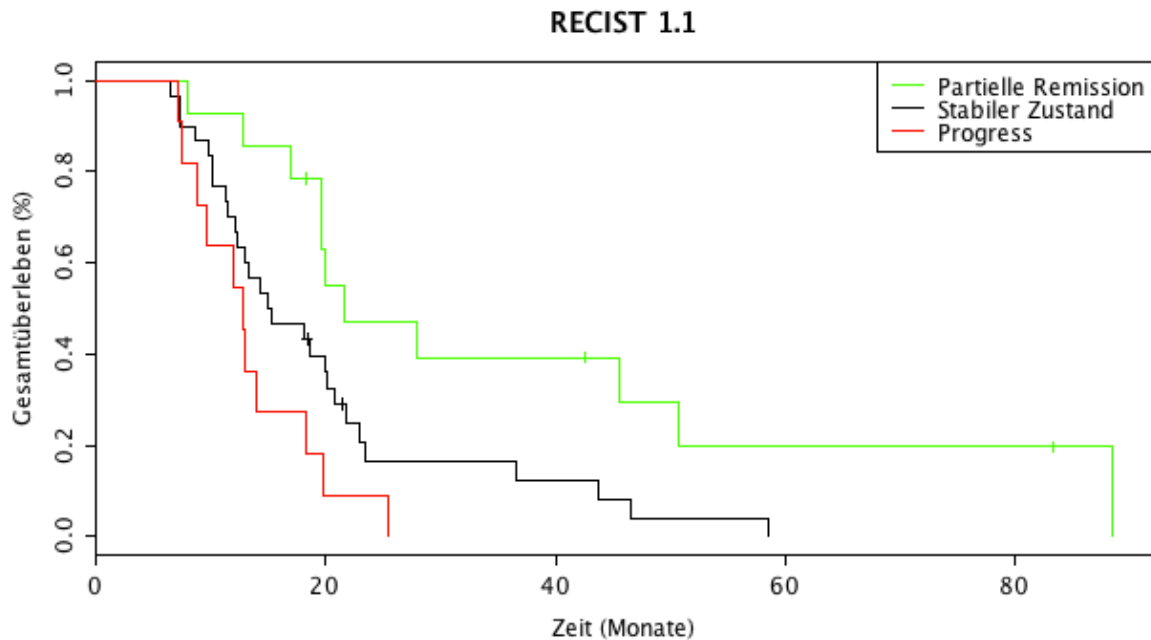


Abbildung 5: Gesamtkollektiv, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Die TTP und das Gesamtüberleben prüften wir mit der Cox-Regression auf eine Korrelation mit den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung. Die mediane TTP nach Kaplan-Meier mit den RECIST 1.1 Kriterien betrug 6,3 Monate und mit den mRECIST Kriterien 6,4 Monate.

Die TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien korrelierte signifikant mit den Entropieänderungen zwischen der portalvenösen und venösen ($p=0,0396$) sowie zwischen der arteriellen und venösen Phase ($p=0,0469$) des DCE-MRTs. Die TTP nach den mRECIST Kriterien korrelierte signifikant mit dem Mittelwert ($p=0,0283$) und der Wölbung ($p=0,0298$) der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs. Weiterhin bestand eine signifikante Korrelation mit der Entropieänderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase ($p=0,00679$) des DCE-MRTs.

Das Gesamtüberleben hingegen wies keine signifikante Korrelation mit Texturparametern der Ausgangsuntersuchung auf.

4.2.2 Primäre Lebertumoren

Die vorliegende Arbeit beinhaltet 15 Fälle mit primären Lebertumoren. Mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien trat jeweils in 2 Fällen eine Remission und

in 13 Fällen keine Remission auf. Kein Texturparameter zeigte zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen mit einer Remission und den Fällen ohne eine Remission nach RECIST 1.1 sowie mRECIST.

Des Weiteren testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen von Fällen mit und Fällen ohne Progress auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 10 Fällen ein und in 5 Fällen kein Progress auf und mit den mRECIST Kriterien in 9 Fällen ein und in 6 Fällen kein Progress. Die Texturparameter mit signifikanten Unterschieden (*RECIST 1.1*: Hepatozelluläre Phase: Standardabweichung $p=0,04848$, Schiefe $p=0,02222$; DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,02857$, Wölbung $p=0,02857$ und *mRECIST*: DCE-MRT, portalvenöse Phase: Standardabweichung $p=0,01938$; DCE-MRT, venöse Phase: Standardabweichung $p=0,01758$; Hepatozelluläre Phase: Standardabweichung $p=0,04848$, Schiefe $p=0,008081$; DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,02857$) konnten aufgrund zu geringer Fallzahl pro Testereignis nicht mit logistischer Regression und ROC-Kurven analysiert werden [48].

Zudem wendeten wir die oben beschriebenen Vorgehensweisen für Änderungen der Texturparameter zwischen den einzelnen Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen an. Hierbei zeigten sich keine Signifikanzen im Mann-Whitney-U-Test.

In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier betrug das mediane Gesamtüberleben 18,04 Monate nach durchgeführter TARE. Die Fälle mit dem besten Gesamtansprechen einer Remission ($n=2$) nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten eine mÜLZ von 18,00 Monaten, die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=10$) von 19,17 Monaten und die Fälle mit einem Progress ($n=3$) von 12,71 Monaten. Nach den mRECIST Kriterien betrug die mÜLZ der Fälle mit einer Remission ($n=2$) 15,20 Monate, mit einem stabilen Zustand ($n=10$) 20,02 Monate und mit einem Progress ($n=3$) 13,93 Monate. Mit dem LogRank Test konnte für die RECIST 1.1 Kriterien ($p=0,0358$) ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des Therapieansprechens festgestellt werden. Dieser konnte für die mRECIST Kriterien ($p=0,227$) nicht nachgewiesen werden.

Die mediane TTP nach Kaplan-Meier betrug mit den RECIST 1.1 Kriterien und mit den mRECIST Kriterien jeweils 6,3 Monate. Die TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien

korrelierte signifikant mit der Standardabweichung im DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$ ($p=0,0327$). Die TTP nach den mRECIST Kriterien korrelierte signifikant mit dem Mittelwert ($p=0,0203$) der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs.

Das Gesamtüberleben der Fälle mit primären Lebertumoren zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert ($p=0,0405$) in der hepatozellulären Phase.

4.2.3 Lebermetastasen

Die vorliegende Arbeit beinhaltet 40 Fälle mit Lebermetastasen. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 12 Fällen eine Remission und in 28 Fällen keine Remission auf. Drei von vier Texturparametern mit signifikanten Unterschieden (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,02911$, Uniformität $p=0,0445$; Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,02553$, Uniformität $p=0,03548$) zeigten zusätzlich einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,0367$; Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,0202$, Uniformität $p=0,0432$). Die entsprechenden ROC-Kurven zeigten Flächen unter den Kurven von 0,70-0,74, was für eine ordentliche bis gute Differenzierung spricht. Die Youden-Indices betrugen 0,37-0,47. Mit den mRECIST Kriterien trat in 15 Fällen eine Remission und in 25 Fällen keine auf. Zwischen den Fällen mit und den Fällen ohne Remission wies ein Parameter einen signifikanten Unterschied (DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Schiefe $p=0,03913$) und Einfluss (DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Schiefe $p=0,0299$) auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf. Die ROC-Kurve zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,69 und einem Youden-Index von 0,33 eine ordentliche Differenzierung.

Des Weiteren testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen von Fällen mit und Fällen ohne Progress auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 27 Fällen ein und in 13 Fällen kein Progress auf. Zwei der drei Texturparameter mit einem signifikanten Unterschied (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,00534$; DCE-MRT, venöse Phase: Schiefe $p=0,03964$, Wölbung $p=0,007862$) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,0221$; DCE-MRT, venöse Phase: Wölbung $p=0,0199$).

Die ROC-Kurve der Wölbung zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,78 und einem Youden-Index von 0,52 in der arteriellen Phase sowie 0,76 und 0,44 in der venösen Phase eine gute Differenzierung. Die ROC-Kurve der Schiefe in der arteriellen Phase hatte eine Fläche unter der Kurve von 0,71 mit einem Youden-Index von 0,44. Mit den mRECIST Kriterien trat in 26 Fällen ein und in 14 Fällen kein Progress auf. Zwischen den Fällen mit einem und denen ohne einem Progress zeigten mehrere Texturparameter einen signifikanten Unterschied (*mRECIST*: DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Wölbung $p=0,03425$; DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,02787$; DCE-MRT, portalvenöse Phase: Wölbung $p=0,04531$; DCE-MRT, venöse Phase: Wölbung $p=0,01141$; DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,00708$). Zwei der Parameter zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses (*mRECIST*: DCE-MRT, venöse Phase: Wölbung $p=0,0192$; DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,017$). Die ROC-Kurven zeigten mit Flächen unter den Kurven von 0,70-0,79 und Youden-Indices von 0,35-0,46 eine gute Differenzierung.

Abbildung 6 stellt die Boxplots und ROC-Kurve der Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs dar. Die Wölbung zeigte unter den signifikanten Parametern im Mann-Whitney-U-Test und der logistischen Regressionsanalyse die beste Fläche unter der Kurve (0,78) und den besten Youden-Index (0,52) zur Unterscheidung zwischen den Fällen mit einem Progress und denen ohne Progress nach den RECIST 1.1 Kriterien.

Bei den Änderungen der Texturparameter zwischen den einzelnen Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen zeigte die Änderung der Standardabweichung ($p=0,02808$) und der Entropie ($p=0,03409$) von arterieller zu portalvenöser Phase einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach den mRECIST Kriterien. Die Änderung der Standardabweichung ($p=0,0297$) und der Entropie ($p=0,0308$) zeigten beide einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission nach mRECIST. Die Flächen unter den ROC-Kurven betrugen 0,71 und 0,70. Die Youden-Indices waren 0,37 und 0,35.

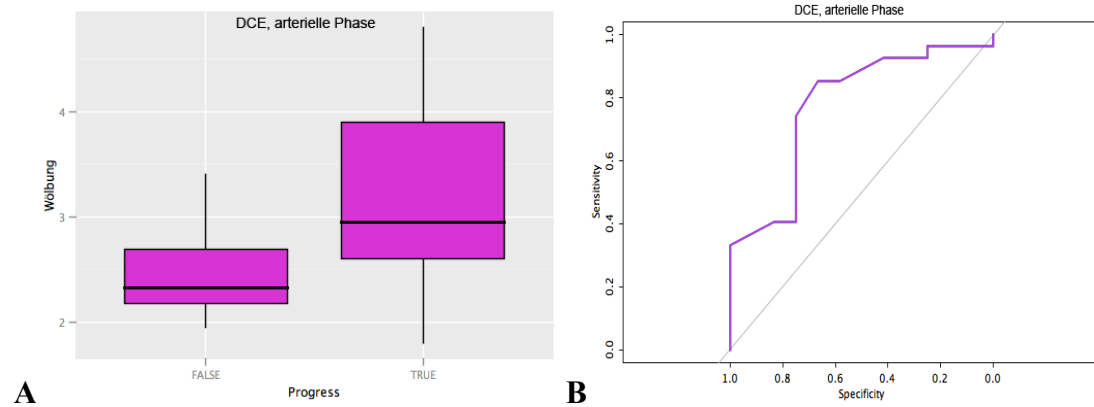


Abbildung 6 A und B: Lebermetastasen, Boxplots (A) und ROC-Kurvenanalyse (B) der Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zur Unterscheidung zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A: Boxplots; **B:** ROC-Kurvenanalyse

Farben: Lila=Wölbung

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach den RECIST 1.1 Kriterien zeigte die Änderung des Mittelwertes ($p=0,03377$) von portalvenöser zu venöser Phase einen signifikanten Unterschied. Die Änderung des Mittelwertes zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses ($p=0,1055$). Trotz einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,71, betrug der Youden-Index 0,55. Nach den mRECIST Kriterien zeigte die Änderung des Mittelwertes ($p=0,04157$), der Entropie ($p=0,02043$) und der Uniformität ($p=0,03936$) zwischen der portalvenösen und venösen Phase einen signifikanten Unterschied. In der logistischen Regression hatte die Änderung der Entropie ($p=0,0409$) und der Uniformität ($p=0,0407$) einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses. Die Flächen unter den ROC-Kurven betrugen 0,70-0,71 und die Youden-Indices 0,37-0,52.

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte lediglich die Schiefe ($p=0,0327$) in der venösen Phase des DCE-MRTs einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses nach RECIST 1.1. Zwischen den ROC-Kurven der signifikanten Texturparameter einer Sequenz wurden keine signifikanten Unterschiede mit der DeLong Methode festgestellt.

In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier betrug das mediane Gesamtüberleben nach durchgeführter TARE 17,64 Monate. Die Fälle mit dem besten Gesamtansprechen einer Remission ($n=12$) nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten eine mÜLZ von 20,78 Monaten, die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=20$) von 12,60 Monaten und die Fälle mit einem Progress ($n=8$) von 11,27 Monaten. Nach den mRECIST Kriterien betrug die mÜLZ der Fälle mit einer Remission ($n=15$) 25,49 Monate, mit einem stabilen Zustand ($n=23$) 12,29 Monate und mit einem Progress ($n=2$) 12,73 Monate. Mit dem LogRank Test konnten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des Therapieansprechens für die RECIST 1.1 Kriterien ($p=0,00828$) sowie für die mRECIST Kriterien ($p=0,000304$) nachgewiesen werden.

Die TTP und das Gesamtüberleben prüften wir mit der Cox-Regression auf eine Korrelation mit den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung. Die mediane TTP nach Kaplan-Meier mit den RECIST 1.1 Kriterien betrug 6,3 Monate und mit den mRECIST Kriterien 6,4 Monate.

Die TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien korrelierte signifikant mit der Entropie ($p=0,0287$) und der Uniformität ($p=0,0189$) in der portalvenösen Phase des DCE-MRTs. Des Weiteren korrelierte die TTP mit der Standardabweichung ($p=0,0499$), der Entropie ($p=0,0483$) sowie der Uniformität ($p=0,0473$) in der venösen Phase. Zuletzt korrelierte die TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien noch signifikant mit dem Mittelwert ($p=0,0404$) in der hepatozellulären Phase und mit der Schiefe ($p=0,22$) im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$.

Die TTP nach den mRECIST Kriterien korrelierte signifikant mit der Wölbung ($p=0,0151$) der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs. Die Uniformität ($p=0,0457$) in der portalvenösen Phase und der Mittelwert ($p=0,0321$) in der hepatozellulären Phase korrelierten ebenfalls signifikant mit der TTP. Weiterhin bestand eine signifikante Korrelation mit der Entropie ($p=0,0393$) und der Uniformität ($p=0,00909$) im DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$ sowie der Schiefe ($p=0,0258$) im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ und der Schiefe ($p=0,0451$) im DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$.

Das Gesamtüberleben korrelierte, wie die TTP nach den mRECIST Kriterien, signifikant mit der Wölbung ($p=0,025$) der mRECIST Markierungen in der arteriellen

Phase des DCE-MRTs. Zudem korrelierte das Gesamtüberleben signifikant mit der Wölbung ($p=0,0493$) im DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$, mit der Schiefe ($p=0,0456$) im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ und mit der Entropie ($p=0,0463$) sowie der Uniformität ($p=0,00475$) im DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$.

4.2.4 Hypervaskularisierte Lebertumoren

Die vorliegende Arbeit beinhaltet 11 Fälle, bei denen gemäß den mRECIST Kriterien die hypervaskularisierten Bereiche der Lebertumoren beurteilbar waren. Aufgrund einer zu geringen Fallzahl pro Testereignis konnten die folgenden Texturparameter mit signifikanten Unterschieden in dieser Subgruppe nicht mit logistischer Regression und ROC-Kurven analysiert werden [48].

Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in einem Fall eine Remission und in 10 Fällen keine Remission auf. Zwischen dem Fall mit einer Remission und den Fällen ohne, zeigte kein Texturparameter zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung einen signifikanten Unterschied. Mit den mRECIST Kriterien trat in 5 Fällen eine Remission und in 6 Fällen keine auf. Zwei Texturparameter zeigten signifikante Unterschiede (*mRECIST*: Hepatozelluläre Phase: Schiefe $p=0,004329$, Wölbung $p=0,04329$).

Zudem testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen von Fällen mit und Fällen ohne Progress auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 8 Fällen ein und in 3 Fällen kein Progress auf und mit den mRECIST Kriterien in 7 Fällen ein und in 4 Fällen kein Progress. Mehrere Texturparameter zeigten signifikante Unterschiede (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, portalvenöse Phase: Wölbung $p=0,04848$; DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$: Wölbung $p=0,01667$ und *mRECIST*: DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$: Wölbung $p=0,01667$).

Zudem wendeten wir die oben beschriebenen Vorgehensweisen für Änderungen der Texturparameter zwischen den einzelnen Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen an. Keine Änderung der Texturparameter ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen mit und den Fällen ohne eine Remission nach RECIST 1.1. Nach den mRECIST Kriterien zeigte die Änderung des Mittelwertes ($p=0,01732$) und der Entropie ($p=0,04762$) von arterieller zu portalvenöser Phase einen signifikanten Unterschied zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission. Die

Änderung des Mittelwertes ($p=0,0303$) von arterieller zu venöser Phase zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied.

Zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach RECIST 1.1, zeigte jeweils die Änderung der Uniformität von arterieller zu portalvenöser Phase ($p=0,04848$) und von portalvenöser zu venöser Phase ($p=0,04848$) einen signifikanten Unterschied. Zwischen Fällen mit und ohne Progress nach mRECIST resultierte keine Signifikanz.

In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier betrug das mediane Gesamtüberleben nach durchgeführter TARE 19,58 Monate. Der Fall mit dem besten Gesamtansprechen einer Remission ($n=1$) nach den RECIST 1.1 Kriterien hatte eine mÜLZ von 19,58 Monaten, die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=9$) von 18,37 Monaten und der Fall mit einem Progress ($n=1$) von 25,49 Monaten. Nach den mRECIST Kriterien betrug die mÜLZ der Fälle mit einer Remission ($n=5$) 19,58 Monate, mit einem stabilen Zustand ($n=5$) 20,07 Monate und mit einem Progress ($n=1$) 15,25 Monate. Mit dem LogRank Test konnten keine Signifikanzen für die RECIST 1.1 Kriterien ($p=0,663$) sowie für die mRECIST Kriterien ($p=0,281$) nachgewiesen werden.

Die mediane TTP nach Kaplan-Meier betrug mit den RECIST 1.1 Kriterien und mit den mRECIST Kriterien jeweils 5,9 Monate. Die Cox-Regressionsanalyse für die TTP war aufgrund zu geringer Ereignisse nicht durchführbar [48].

Das Gesamtüberleben korrelierte jeweils signifikant mit dem Mittelwert in der arteriellen Phase ($p=0,0319$) und in der portalvenösen Phase ($p=0,04545$) des DCE-MRTs sowie mit der Änderung der Entropie ($p=0,0443$) von arterieller zu venöser Phase des DCE-MRTs.

4.2.5 Hypovaskularisierte Lebertumoren

Die vorliegende Arbeit beinhaltet 44 Fälle, bei denen gemäß den mRECIST Kriterien keine hypervaskularisierten Bereiche der Lebertumoren beurteilbar waren. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 13 Fällen eine Remission und in 31 Fällen keine Remission auf. Zwei von drei Texturparametern mit signifikanten Unterschieden (*RECIST 1.1*: Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,007628$, Uniformität $p=0,01643$; DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$: Schiefe $p=0,006303$) konnten mit der logistischen Regression analysiert werden. Beide zeigten einen signifikanten Einfluss auf die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission (*RECIST 1.1*: Hepatozelluläre Phase: Entropie $p=0,0102$, Uniformität $p=0,0262$). Die entsprechenden ROC-Kurven zeigten mit Flächen unter den Kurven von 0,74-0,77 und Youden-Indices von 0,43-0,51 eine gute Differenzierung. Mit den mRECIST Kriterien trat in 12 Fällen eine Remission und in 32 Fällen keine auf. Zwischen den Fällen mit und den Fällen ohne Remission wiesen mehrere Parameter einen signifikanten Unterschied (DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,03535$; DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,04927$; DCE-MRT, venöse Phase: Standardabweichung $p=0,01206$, Entropie $p=0,03537$, Uniformität $p=0,04483$; Hepatozelluläre Phase: Standardabweichung $p=0,0108$, Entropie $p=0,006562$, Uniformität $p=0,01124$) und Einfluss (DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,0265$; DCE-MRT, arterielle Phase: Standardabweichung $p=0,0431$; DCE-MRT, venöse Phase: Standardabweichung $p=0,0243$; Hepatozelluläre Phase: Standardabweichung $p=0,0254$, Entropie $p=0,0099$, Uniformität $p=0,0202$) auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf. Die ROC-Kurven zeigten mit Flächen unter den Kurven von 0,69-0,79 eine ordentliche bis gute Differenzierung. Die Youden-Indices betrugen 0,36-0,50.

Des Weiteren testeten wir die Texturparameter aller Sequenzen von Fällen mit und Fällen ohne Progress auf signifikante Unterschiede. Mit den RECIST 1.1 Kriterien trat in 29 Fällen ein und in 15 Fällen kein Progress auf. Ein Texturparameter zeigte einen signifikanten Unterschied (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,007789$) und einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses (*RECIST 1.1*: DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,0289$). Die ROC-Kurve zeigte mit einer Fläche unter der Kurve von 0,75 und einem Youden-Index von 0,47 eine gute Differenzierung. Mit den mRECIST Kriterien trat in 28 Fällen ein und in 16 Fällen kein Progress auf. Zwischen den Fällen mit einem und denen ohne einem Progress zeigten zwei Texturparameter einen signifikanten Unterschied (*mRECIST*: DCE-MRT, mRECIST Markierung, arterielle Phase: Wölbung $p=0,03006$; DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,02137$). Einer der Parameter zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses (*mRECIST*: DCE-MRT, arterielle Phase: Wölbung $p=0,0467$). Die ROC-Kurven zeigten mit Flächen unter den Kurven von 0,70-0,72 und Youden-Indices von 0,40-0,41 eine ordentliche Differenzierung.

Bei den Änderungen der Texturparameter zwischen den einzelnen Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach RECIST 1.1 sowie mRECIST.

Zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach den RECIST 1.1 Kriterien zeigte die Änderung des Mittelwertes ($p=0,03377$) von portalvenöser zu venöser Phase einen signifikanten Unterschied. Die Änderung des Mittelwertes zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses ($p=0,0659$). Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,73 mit einem Youden-Index von 0,59. Nach den mRECIST Kriterien zeigte die Änderung des Mittelwertes ($p=0,005141$) und der Entropie ($p=0,03387$) zwischen der portalvenösen und venösen Phase einen signifikanten Unterschied. In der logistischen Regression hatten beide Änderungen keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses. Die Flächen unter den ROC-Kurven betrugen 0,69-0,75 mit Youden-Indices von 0,40-0,61.

Abbildung 7 stellt die Boxplots und ROC-Kurve der Änderung des Mittelwertes zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs dar. Die Änderung des Mittelwertes zeigte die beste Fläche unter der ROC-Kurve (0,75) und den besten Youden-Index (0,61) zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress nach den mRECIST Kriterien, obwohl kein signifikantes Ergebnis in der logistischen Regressionsanalyse resultierte.

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse der signifikanten Texturparameter einer Sequenz und im ROC-Kurvenvergleich nach der DeLong Methode resultierten keine Signifikanzen.

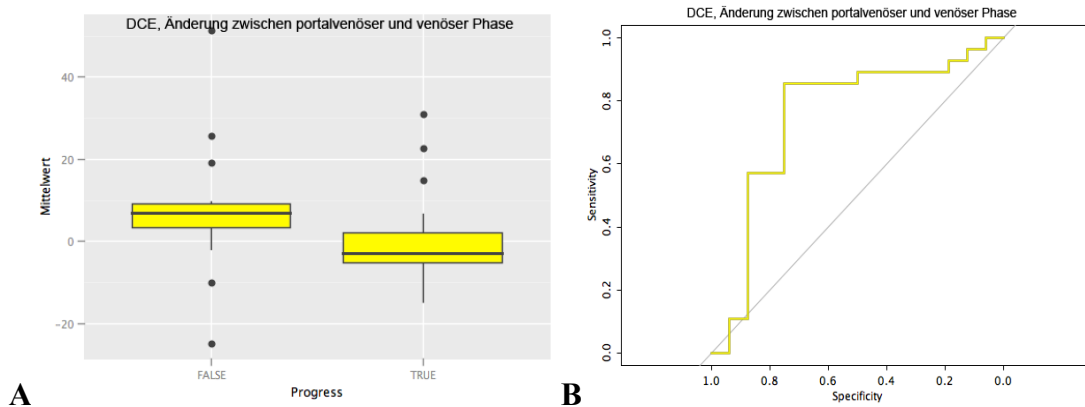


Abbildung 7 A und B: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Boxplots (A) und ROC-Kurvenanalyse (B) der Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs zur Unterscheidung zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: Boxplots; **B:** ROC-Kurvenanalyse

Farben: Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier betrug das mediane Gesamtüberleben nach durchgeführter TARE 15,95 Monate. Die Fälle mit dem besten Gesamtansprechen einer Remission ($n=13$) nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten eine mÜLZ von 21,65 Monaten, die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=21$) von 14,26 Monaten und die Fälle mit einem Progress ($n=10$) von 12,37 Monaten. Nach den mRECIST Kriterien betrug die mÜLZ der Fälle mit einer Remission ($n=12$) 32,13 Monate, mit einem stabilen Zustand ($n=28$) 13,10 Monate und mit einem Progress ($n=4$) 13,32 Monate. Mit dem LogRank Test konnten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des Therapieansprechens für die RECIST 1.1 Kriterien ($p=0,000642$) sowie für die mRECIST Kriterien ($p=0,000872$) nachgewiesen werden.

In Abbildung 8 sind die Kaplan-Meier Kurven der Überlebenszeitanalyse, unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen mit den RECIST 1.1 Kriterien, dargestellt.

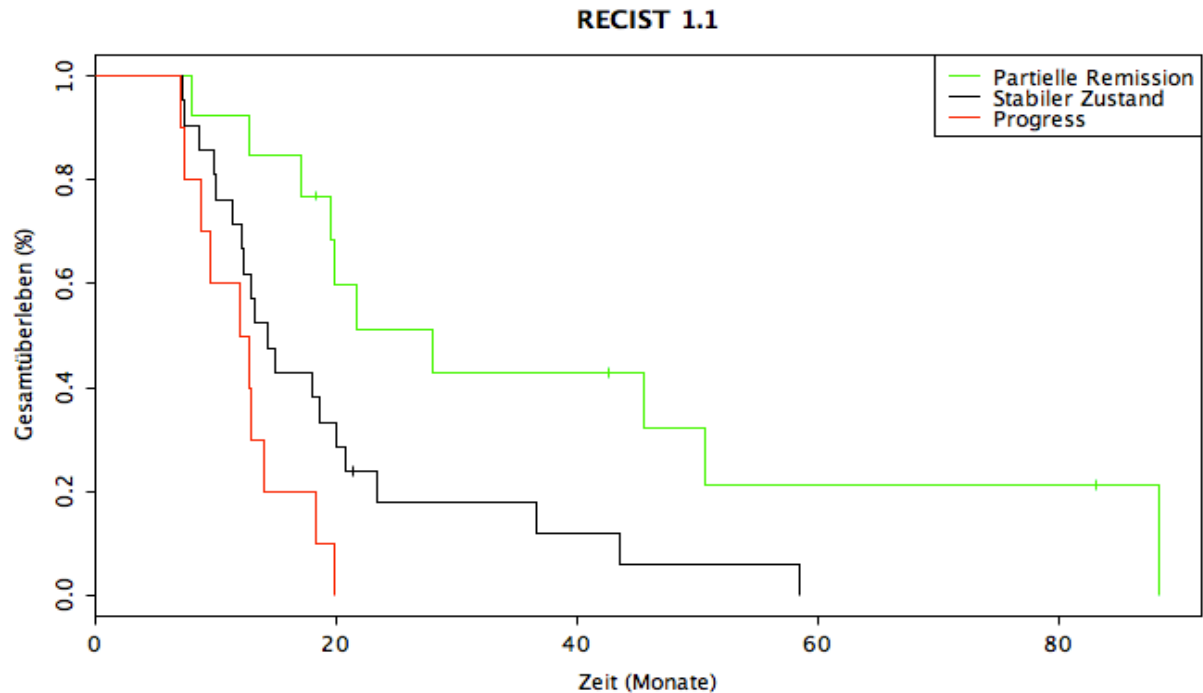


Abbildung 8: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Die mediane TTP nach Kaplan-Meier mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien betrug jeweils 6,4 Monate. Die TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien zeigte keine signifikante Korrelation mit den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung.

Die TTP nach den mRECIST Kriterien korrelierte signifikant mit der Wölbung ($p=0,0481$) der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs. Die Uniformität ($p=0,0457$) im DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$ und die Schiefe ($p=0,0236$) im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ korrelierten ebenfalls signifikant mit der TTP.

Das Gesamtüberleben korrelierte signifikant mit der Entropie ($p=0,025$) und der Uniformität ($p=0,0341$) in der arteriellen Phase des DCE-MRTs sowie mit der Entropie ($p=0,0424$) und der Uniformität ($p=0,0363$) in der portalvenösen Phase. Zudem korrelierte das Gesamtüberleben signifikant mit dem Mittelwert ($p=0,0437$) in der hepatozellulären Phase, mit der Entropie ($p=0,0229$) sowie der Uniformität ($p=0,00148$) im DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$ und mit der Änderung der Wölbung ($p=0,0221$) von portalvenöser zu venöser Phase des DCE-MRTs.

5. Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die Beurteilung des Therapieansprechens nach transarterieller Radioembolisation von Lebertumoren mit etablierten Kriterien und Texturparametern in MRT Aufnahmen untersucht. Die meisten Studien, die eine mögliche Vorhersage des Therapieansprechens und des Outcomes nach einer TARE untersuchten, verwendeten Perfusions-CT Aufnahmen [87, 88, 107, 108], ^{99m}TC -MAA SPECT Aufnahmen [47, 88] und DWI-MRT Aufnahmen [119, 120, 142]. Die aktuelle Studienlage deutet daraufhin, dass stärker vaskularisierte Lebermetastasen besser auf eine TARE ansprechen als schlechter vaskularisierte [39, 87, 88]. Morsbach et al. erfassten die arterielle Perfusion von Lebermetastasen in Perfusions-CT Aufnahmen. Bei Patienten mit einer Remission nach den RECIST 1.1 Kriterien resultierte eine signifikant höhere arterielle Perfusion vor der TARE als bei Patienten ohne eine Remission. Zudem korrelierte eine höhere arterielle Perfusion signifikant mit dem 1-Jahres-Überleben [87, 88]. Interessant ist, dass die subjektive Einteilung in hypo- und hypervaskularisierte Lebermetastasen in KM verstärkten CT Aufnahmen sowie in der Angiographie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens erbrachte. Die Autoren schlugen aufgrund der Ergebnisse eine Quantifizierung der Vaskularisierung vor [116]. Die Notwendigkeit der Quantifizierung wurde durch die später veröffentlichten Studien von Morsbach et al. sowie Reiner et al. verdeutlicht [87, 88, 107].

Eine Studie von Zhu et al. zeigt, dass die Therapiebeurteilung nach einer TARE auch mithilfe der MRT Bildgebung früher als mit etablierten Beurteilungskriterien (RECIST, mRECIST, EASL) möglich erscheint. Die arterielle und portalvenöse KM Anreicherung von hypovaskularisierten Lebermetastasen im MRT wies bei Patienten mit einer Remission nach 6 Monaten schon nach einem Monat einen signifikanten Abfall auf. Ferner zeigte der Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Wert im DWI-MRT bei Patienten mit einer Remission nach 6 Monaten einen signifikanten Anstieg nach einem Monat. Das Therapieansprechen wurde in der Studie mit den RECIST Kriterien bestimmt [142]. Schmeel et al. erhielten vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (CLM) nach einer TARE

[119, 120] und Kokabi et al. bei Patienten mit HCC [69]. Patienten mit CLM mit einer Remission (RECIST 1.1) nach 3 Monaten wiesen einen signifikant höheren mittleren prä- und posttherapeutischen (durchschnittlich 35 Tage nach TARE) ADC Wert der Lebermetastasen sowie eine signifikant höhere Änderung des mittleren ADC Wertes auf. Ferner korrelierte ein höherer prätherapeutischer mittlerer ADC Wert [119] sowie eine höhere Änderung des minimalsten ADC Wertes nach median 33 Tagen signifikant mit dem Gesamtüberleben [120]. Bei Patienten mit HCC resultierte ebenfalls eine signifikant höhere Änderung des mittleren ADC Wertes zwischen prä- und postinterventionellen (30 Tage nach TARE) Zeitpunkten bei den Patienten mit einer Remission nach mRECIST (90 Tage nach TARE). Eine höhere Änderung korrelierte zudem signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben [69].

Der ADC Wert ist ein aus DWI-MRT Aufnahmen errechneter Diffusionskoeffizient [55]. Lebertumoren besitzen eine erhöhte Zellularität und zeigen hohe Signalintensitäten in DWI-MRT Aufnahmen [68, 75] und umgekehrt niedrige ADC Werte [68].

In der Literaturdatenbank PubMed.gov von der United States National Library of Medicine gibt es nur eine Studie über die Methode der Histogramm-, Texturanalyse zur Erfassung der Tumorheterogenität nach einer TARE, SIRT beziehungsweise Radioembolisation³. Die Studie von Reiner et al. untersuchte das Therapieansprechen von Patienten mit HCC nach einer TARE mit Texturparametern einer Histogrammanalyse von Perfusions-CT Aufnahmen vor der TARE. Patienten mit einer Remission nach den mRECIST Kriterien zeigten signifikant höhere 50. und 75. Perzentilen der arteriellen Perfusion der Tumoren als Patienten ohne eine Remission. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass stärker vaskularisierte Lebertumoren besser auf eine TARE ansprechen [107].

Die vorliegende Dissertationsarbeit enthält nach unserer Kenntnis die erste Studie, die mit Texturparametern von MRT Aufnahmen das Therapieansprechen nach einer TARE analysiert. Eine Diskussion im Kontext existierender Ergebnisse ist deshalb für die MRT nicht möglich.

³ PubMed-Suchbegriffe: Transarterial radioembolization, TARE, selective internal radiotherapy, SIRT oder radioembolization kombiniert mit histogram analysis oder texture analysis (Stand: 12.10.2017)

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Texturparameter

Die erhaltenen Texturparameter quantifizieren die Tumorheterogenität der Lebertumoren mittels Texturanalyse [6, 20]. Tumoren sind heterogen in ihrer Vaskularisierung [140], Zelldichte, Genexpression, Angiogenese, Proliferation und ihrem Metabolismus [60]. Eine vermehrte intratumorale Heterogenität wird nach initialen Untersuchungen durch eine hohe Standardabweichung, positive Schiefe, hohe Wölbung, hohe Entropie und niedrige Uniformität repräsentiert [30]. Die Texturparameter haben bisher keine eindeutig geklärte Korrelation zu biologischen Prozessen [93]. Vitales neoplastisches Gewebe weist eine hohe Zellularität und Vaskularisierung auf, während diese in Therapie induzierten nekrotischen und inflammatorischen Bereichen vermindert sind [32].

Lebertumoren besitzen aufgrund von Nekrosen, arterio-venösem Shunting und dem Effekt vorheriger lokaler Therapien eine heterogene Vaskularisierung [25]. In den meisten soliden Tumoren weisen neovaskularisierte Gefäße eine erhöhte Permeabilität auf, wodurch das KM im Interstitium akkumulieren kann [140]. Da das DCE-MRT indirekt die Permeabilität der Blutgefäße und die Perfusion des Gewebes erfasst [25], müsste ein höherer Mittelwert der Signalintensität der Lebertumoren indirekt eine vermehrte Vaskularisierung und Permeabilität der Lebertumoren repräsentieren. Eine höhere Standardabweichung, positive Schiefe, höhere Wölbung, höhere Entropie und eine niedrigere Uniformität müssten demnach im DCE-MRT eine heterogenere Vaskularisierung und Permeabilität der Lebertumoren darstellen. Eine positive Schiefe bedeutet, dass die Mehrzahl der Intensitätswerte größer als der Mittelwert ist [107]. Eine hohe Wölbung repräsentiert ein spitzeres Histogramm [60]. Eine höhere Entropie steht für eine unregelmäßigere Verteilung der Signalintensitätswerte [30, 60] und eine niedrigere Uniformität für weniger Gleichmäßigkeit der Signalintensitätswerte [30]. Diese Parameter könnten im DCE-MRT ferner auf das Vorhandensein mehrerer verschiedener intratumoraler Bereiche, wie zum Beispiel Nekrosebereiche, Bereiche mit neovakularisierten Gefäßen sowie Bereiche mit arterio-venösem Shunting, hinweisen.

In der hepatozellulären Phase ist die Anreicherung des KMs der primären

Lebertumoren abhängig von der Vaskularisierung, von dem Vorhandensein biliärer Strukturen und funktionierender Hepatozyten. Metastasen hingegen sind im Vergleich zum umgebendem Lebergewebe in der hepatozellulären Phase hypointens, da diese kein KM aufnehmen [44]. Dies lässt vermuten, dass der Mittelwert der Signalintensitäten in der hepatozellulären Phase besonders das Vorhandensein funktionierender Hepatozyten repräsentiert. Die restlichen verwendeten Parameter könnten auch hier auf das Vorhandensein mehrerer verschiedener intratumoraler Bereiche hinweisen.

Das DWI-MRT ermöglicht Rückschlüsse auf die Zelldichte [96]. Tumorbereiche mit einer hohen Zellularität zeigen höhere Signalintensitäten [68]. Ein höherer Mittelwert der Signalintensitäten im DWI-MRT müsste demnach eine vermehrte Zellularität der Lebertumoren repräsentieren. Eine höhere Standardabweichung, positive Schiefe, höhere Wölbung, höhere Entropie und eine niedrigere Uniformität müssten im DWI-MRT eine heterogenere Zellularität darstellen, was auf dem Vorhandensein mehrerer verschiedener intratumoraler Bereiche mit unterschiedlicher Zelldichte beruhen könnte. Diese könnten Bereiche mit einem unterschiedlichen Grad an Zelldifferenzierung sowie Bereiche mit unterschiedlichen Anteilen an lebendem und nekrotischem Tumorgewebe sein.

5.1.2 Vorhersage des Therapieansprechens

Die Resultate der vorliegenden Arbeit weisen daraufhin, dass die Analyse von Texturparametern von Lebertumoren das Potential besitzt die Beurteilung des Therapieansprechens nach einer durchgeführten TARE zu unterstützen und früher zu differenzieren als die etablierten Beurteilungskriterien RECIST 1.1 sowie mRECIST. Mit den untersuchten Texturparametern konnte das Therapieansprechen signifikant differenziert werden, bevor das Therapieansprechen nach den Kriterien eintrat.

Aufgrund der limitierten Fallzahlen der primären und hypervaskularisierten Lebertumoren in dieser Arbeit sind besonders für diese Subgruppen Analysen mit größeren Fallzahlen erforderlich. Interessant ist, dass die signifikanten Ergebnisse der Schiefe und der Wölbung im DWI-MRT in diesen Subgruppen keine Überschneidungen der Werte zwischen den Kategorien des Therapieansprechens aufwiesen. Ließen sich diese Ergebnisse mit größeren Fallzahlen reproduzieren, wäre eine sichere Vorhersage des Therapieansprechens denkbar.

Für den klinischen Alltag sind reproduzierbare Grenzwerte zur Vorhersage des Therapieansprechens besonders relevant.

In dieser Studie zeigte die Entropie in der hepatozellulären Phase mit einem Trennwert von 7,35 die beste Vorhersage einer Remission nach RECIST 1.1. Fälle mit einer Entropie größer als 7,35 hatten im Gesamtkollektiv (Sensitivität=53,8 %, Spezifität=91,9 %), bei den Lebermetastasen (Sensitivität=54,5 %, Spezifität=92,0 %) und bei den hypovaskularisierten Lebertumoren (Sensitivität=50,0 %, Spezifität=92,6 %) eine Remission.

Die beste Vorhersage einer Remission nach mRECIST resultierte für die Änderung der Standardabweichung zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs mit einem Trennwert von jeweils kleiner 6,80 im Gesamtkollektiv (Sensitivität=88,2 %, Spezifität=47,4 %) und bei den Lebermetastasen (Sensitivität=93,3 %, Spezifität=44,0 %). Betrachtet man im Gesamtkollektiv zusätzlich die Entropie in der hepatozellulären Phase mit einem Trennwert von größer 7,30 mit einer Spezifität von 85,7% erhält man eine gute Möglichkeit eine Remission nach mRECIST vorherzusagen. Bei den Lebermetastasen ist dies mit der Änderung der Entropie zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs mit einem Trennwert von kleiner 0,35 und einer Spezifität von 68,0 % möglich. Bei den hypovaskularisierten Lebertumoren zeigte die Entropie in der hepatozellulären Phase mit einem Trennwert von größer 7,35 die beste Vorhersage einer Remission nach mRECIST (Sensitivität=60,0 %, Spezifität=89,7 %). Kombiniert man jedoch die Standardabweichung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs (Spezifität=90,6 %) und die Standardabweichung in der hepatozellulären Phase (Sensitivität=100 %) ergibt sich eine exzellente Vorhersage.

Insgesamt wiesen alle signifikanten Parameter, mit Ausnahme der Parameter im DWI-MRT und der Schiefe der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs, auf eine vermehrte intratumorale Heterogenität der Lebertumoren bei den Fällen mit einer Remission hin. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass initial nach der TARE heterogenere Lebertumoren besser auf die Therapie ansprechen. Wie unter 5.1.1 beschrieben könnten die Ergebnisse bedeuten, dass Lebertumoren mit einer initial nach der TARE heterogeneren intratumoralen Permeabilität und Perfusion sowie einer homogenen Zelldichtevertelung besser auf die Therapie ansprechen.

Bei den signifikanten Änderungen der Texturparameter trat bei den Fällen mit einer Remission durchschnittlich eine Abnahme des Mittelwertes, der Standardabweichung und der Entropie zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs auf. Bei den Fällen ohne Remission zeigte sich durchschnittlich eine Zunahme der Parameter. Bei den hypervaskularisierten Lebertumoren zeigte sich in den Fällen mit einer Remission eine Abnahme der Uniformität zwischen der arteriellen und venösen Phase des DCE-MRTs und bei den Fällen ohne Remission eine Zunahme.

Dies spricht dafür, dass Lebertumoren, die im DCE-MRT von der arteriellen zur portalvenösen Phase intratumoral homogener werden und von portalvenöser zu venöser Phase intratumoral heterogener, besser auf eine TARE ansprechen.

Die beste Vorhersage eines Progresses nach RECIST 1.1 und mRECIST war in dieser Studie mit der Änderung des Mittelwertes zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs möglich, obwohl kein signifikantes Ergebnis in der logistischen Regressionsanalyse resultierte. Es ist möglich, dass der Parameter in einem größeren Kollektiv signifikant mit dem Auftreten des Progresses korreliert. Im Gesamtkollektiv betrug der Trennwert jeweils kleiner 3,30 für die Vorhersage eines Progresses nach RECIST 1.1 (Sensitivität=78,4 %, Spezifität=72,2 %) und nach mRECIST (Sensitivität=82,9 %, Spezifität=65,0 %). Bei den Lebermetastasen zeigte die Kombination aus der Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs mit einem Trennwert von größer 2,55 (Sensitivität=85,2 %) und in der venösen Phase mit einem Trennwert von größer 3,20 (Spezifität=100 %) eine bessere Vorhersage eines Progresses nach RECIST 1.1. Auch zur Vorhersage eines Progresses nach mRECIST wies die Kombination aus der Wölbung in der portalvenösen Phase mit einem Trennwert von größer 2,40 (Sensitivität=84,6 %) und in der venösen Phase mit einem Trennwert von größer 3,20 (Spezifität=100 %) ein sehr gutes Ergebnis auf. Bei den hypovaskularisierten Lebertumoren betrug der Trennwert für die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs jeweils kleiner 4,40 für die Vorhersage eines Progresses nach RECIST 1.1 (Sensitivität=79,3 %, Spezifität=80,0 %) und nach mRECIST (Sensitivität=85,7 %, Spezifität=75,0 %). Zur Vorhersage eines Progresses nach mRECIST ist die Kombination mit der Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs mit einem Trennwert von größer 2,25 (Sensitivität=96,4 %) sinnvoll.

Bei den Fällen mit einem Progress deuteten fast alle signifikanten Parameter auf eine

vermehrte intratumorale Heterogenität eine Untersuchung vor dem Progress hin. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine erhöhte intratumorale Heterogenität auf eine schlechtere Prognose hindeutet [30]. Kontroverse Ergebnisse zeigte die Schiefe und die Wölbung im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ bei den primären Lebertumoren und die Wölbung im DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$ sowie in der portalvenösen Phase des DCE-MRTs bei den hypervaskularisierten Lebertumoren. Ursächlich für die Ausnahmen könnten die kleinen Fallzahlen der primären und hypervaskularisierten Lebertumoren sein oder die starke Anfälligkeit der Schiefe und der Wölbung für Ausreißer [132]. Die Ergebnisse könnten ferner bedeuten, dass Lebertumoren kurz vor einem Progress, neben einer heterogeneren intratumoralen Permeabilität und Perfusion, eine homogenere Zelldichtevertelung aufweisen.

Bei den signifikanten Änderungen der Texturparameter trat bei den Fällen mit einem Progress eine durchschnittliche Abnahme des Mittelwertes und der Entropie zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs auf. Die Fälle ohne Progress wiesen durchschnittlich eine Zunahme der Parameter auf. Die Uniformität zeigte bei den Fällen mit Progress eine Zunahme der Uniformität zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs sowie eine Abnahme zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase bei den hypervaskularisierten Lebertumoren.

Dies spricht dafür, dass Lebertumoren, die im DCE-MRT von der arteriellen zur portalvenösen Phase intratumoral heterogener werden und von portalvenöser zu venöser Phase intratumoral homogener, bald einen Progress haben.

In Anbetracht der Ergebnisse generierten wir die Hypothese, dass initial nach der TARE im DCE-MRT heterogenere Lebertumoren besser auf eine TARE ansprechen. Im Verlauf heterogenere Lebertumoren im DCE-MRT wiesen eine schlechtere Prognose auf. Dies unterstützt die generelle Annahme, dass eine erhöhte intratumorale Heterogenität auf eine schlechtere Prognose hindeutet [30]. Mit einer früheren Beurteilung des Therapieansprechens mit Texturparametern könnte man bei Patienten, die nicht auf eine TARE ansprechen, auf eine zweite potentiell ineffektive und hepatotoxische TARE verzichten [120]. Zudem könnte man vor einem bevorstehenden Progress frühzeitig weitere Therapien einleiten, wodurch ein verlängertes Gesamtüberleben möglich wäre. In zukünftigen Studien müssen die Ergebnisse geprüft werden und die erhaltenen Trennwerte der Texturparameter und

der Kombinationen der Parameter mit der besten Vorhersage auf ihre Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität getestet werden.

5.1.3 Überlebenszeitanalyse

Eine Studie von Edeline et al. verglich das Therapieansprechen nach den RECIST 1.1 mit den mRECIST Kriterien bei 53 Patienten mit HCC, die mit Sorafenib behandelt wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die mRECIST Kriterien besser mit dem Gesamtüberleben korrelieren als die RECIST 1.1 Kriterien [36].

Die Überlebenszeitanalyse der primären Lebertumoren und der hypervaskularisierten Lebertumoren lassen aufgrund der limitierten Fallzahlen keine validen Rückschlüsse zu. Hier zeigte nur das Therapieansprechen der RECIST 1.1 Kriterien bei den primären Lebertumoren einen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten. Im Gesamtkollektiv und bei den Lebermetastasen resultierte jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der verschiedenen Kategorien des Therapieansprechens der RECIST 1.1 und der mRECIST Kriterien. Mit den mRECIST Kriterien zeigte sich in diesen Gruppen jeweils ein besserer p Wert als mit den RECIST 1.1 Kriterien. Bei den hypovaskularisierten Lebertumoren zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der verschiedenen Kategorien des Therapieansprechens der RECIST 1.1 und der mRECIST Kriterien. Hier wiesen die RECIST 1.1 Kriterien einen besseren p Wert zur Unterscheidung der Überlebenskurven auf.

Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutsamkeit der etablierten Beurteilungskriterien in der Onkologie. Zu beachten ist eine geringere Power des signifikanten Unterschiedes wenn sich die Überlebenskurven kreuzen, wodurch keine Proportionalität der Gruppen zueinander gegeben ist [144]. Lediglich die Überlebenskurven der RECIST 1.1 Kriterien der hypovaskularisierten Lebertumoren kreuzten nicht, was für eine größere Power der Überlebenszeitanalyse in dieser Gruppe spricht.

5.1.4 Korrelation von Texturparametern mit der TTP und der ÜLZ

Mithilfe der Cox-Regression konnten signifikante Korrelationen zwischen Texturparametern zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung und der Zeit bis zu einem Progress nachgewiesen werden. Daraus resultiert, dass Texturparameter und Änderungen der Texturparameter zwischen den Phasen des DCE-MRTs mit der Zeit

bis zu einem Progress korrelieren. In den meisten der Subgruppen korrelierten Texturparameter mit der TTP nach den RECIST 1.1 sowie nach den mRECIST Kriterien. Ausschließlich bei den hypovaskularisierten Lebertumoren resultierten keine Korrelationen mit der TTP nach den RECIST 1.1 Kriterien.

Mit Ausnahme des Gesamtkollektivs konnte in allen Subgruppen signifikante Korrelationen mit dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Notwendigkeit der differenzierten Analyse der verschiedenen Subgruppen und ferner der verschiedenen Tumorentitäten.

In Anbetracht der limitierten Fallzahlen der primären und hypervaskularisierten Lebertumoren in dieser Arbeit sind weitere Analysen mit größeren Fallzahlen erforderlich, um für diese Subgruppen aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die Analyse der TTP nach den RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien der hypervaskularisierten Lebertumoren konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl an Fällen mit einem Progress in dieser Subgruppe nicht durchgeführt werden [48].

Zusammenfassend erscheinen weitere Untersuchungen der Texturparameter im DCE-MRT auf Korrelationen mit der TTP nach RECIST 1.1 sinnvoll. Bezüglich der TTP nach mRECIST trifft dies neben den Texturparametern im DCE-MRT zusätzlich für Texturparameter im DWI-MRT zu. Insbesondere der Mittelwert, die Schiefe, die Wölbung und die Uniformität zeigten gehäuft signifikante Korrelationen mit der TTP nach mRECIST. Im Hinblick auf Korrelationen mit dem Gesamtüberleben trifft dies ebenfalls für Texturparameter im DCE-MRT und DWI-MRT zu. Hier wies der Mittelwert, die Entropie und die Uniformität gehäuft Signifikanzen auf.

Interessant ist, dass bei allen signifikanten Korrelationen eine höhere Entropie und eine niedrigere Uniformität im DCE-MRT mit einem geringeren Risiko eines Progresses und des Todes einhergingen. Eine hohe Entropie und eine niedrige Uniformität deuten auf eine vermehrte intratumorale Heterogenität hin [30]. Der überwiegende Teil der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse unterstützt die Hypothese aus 5.1.2, dass initial heterogenere Lebertumoren besser auf eine TARE ansprechen. Wie unter 5.1.1 beschrieben könnten die erhaltenen Texturparameter der Lebertumoren im DCE-MRT ein indirektes Maß für die intratumorale Permeabilität und Perfusion sein. Demzufolge hätten Lebertumoren mit einer initial nach der TARE heterogeneren intratumoralen Permeabilität und Perfusion ein besseres Outcome.

Eine erhöhte Schiefe im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ und $b=800 \text{ s/mm}^2$ wies ein erhöhtes Risiko eines Progresses und des Todes auf. Bei der Vorhersage einer Remission, wie unter 5.1.2 beschrieben, resultierte für die Schiefe im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ die gleiche Tendenz bezüglich der Heterogenität. In Anbetracht dieser Ergebnisse und der Vermutungen aus 5.1.1 geht eine homogenere Zelldichteverteilung kurz nach der TARE im DWI-MRT mit b-Werten von 400 s/mm^2 und 800 s/mm^2 , gemessen mit der Schiefe, mit einem besseren Therapieansprechen und Outcome einher.

Das Verhalten des Mittelwertes der Signalintensitäten zeigte folgende Ergebnisse. In den mRECIST Markierungen ging ein erhöhter Mittelwert mit einem schlechteren Outcome einher, während sich ein erhöhter Mittelwert der RECIST Markierungen im DCE-MRT umgekehrt verhielt. Dies könnte bedeuten, dass eine stärkere KM Anreicherung in den hypervaskularisierten Bereichen kurz nach der TARE mit einem schlechteren Outcome korreliert, während eine stärkere KM Anreicherung der gesamten Tumoren mit einem besseren korreliert.

Interessant ist zudem die Änderung der Entropie zwischen den Phasen des DCE-MRTs. Eine Zunahme der Heterogenität korrelierte signifikant mit einem schlechteren Outcome.

Einige der signifikanten Ergebnisse wiederholten sich zudem in den verschiedenen Subgruppen. Der Mittelwert der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zeigte im Gesamtkollektiv und bei den primären Lebertumoren einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP nach den mRECIST Kriterien. Dies traf ebenfalls für die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs im Gesamtkollektiv, bei den Lebermetastasen und bei den hypovaskularisierten Lebertumoren zu. Die Uniformität im DWI-MRT, $b=50 \text{ s/mm}^2$ und die Schiefe im DWI-MRT, $b=400 \text{ s/mm}^2$ zeigten bei den Lebermetastasen und bei den hypovaskularisierten Lebertumoren signifikante Zusammenhänge mit der TTP nach den mRECIST Kriterien.

Einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigte der Mittelwert der Signalintensitäten in der hepatozellulären Phase bei den primären Lebertumoren und bei den hypovaskularisierten Lebertumoren. Für die Entropie und die Uniformität

im DWI-MRT, $b=800 \text{ s/mm}^2$ traf dies bei den Lebermetastasen und bei den hypovaskularisierten Lebertumoren zu. Die Wiederholung der signifikanten Ergebnisse in den verschiedenen Subgruppen könnte ein Beweis für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sein oder auf einer Überschneidung gleicher Fälle in den Subgruppen beruhen.

Auf den Ergebnissen lässt sich aufbauen und mit gezielten Analysen genauere Aussagen generieren. Die Ergebnisse deuten an, dass man künftig bereits kurz nach der TARE die Wahrscheinlichkeit eines Progresses und des Todes abschätzen kann. Dies würde weitere individualisierte Therapieentscheidungen verbessern. Zusätzlich gehen die Ergebnisse mit der Hypothese aus 5.1.2 einher, dass initial nach der TARE im DCE-MRT heterogenere und im DWI-MRT homogenere Lebertumoren ein besseres Outcome haben.

5.2 Limitationen der Methodik

Bei der verwendeten Methodik sind bei kritischer Betrachtung Einschränkungen zu beachten.

5.2.1 Studiendesign

Aufgrund der zahlreichen erforderlichen Ausschlusskriterien resultierte eine begrenzte Kohorte mit 55 Fällen für die Analyse. Die Studienkohorte ist besonders in Bezug auf die Tumorentität der behandelten Lebertumoren heterogen. Studien deuten daraufhin, dass Unterschiede zwischen Texturparametern verschiedener Tumorhistologien von MRT Aufnahmen existieren [22, 35, 131]. Aus diesem Grund wäre es in zukünftigen Studien mit größeren Patientenkollektiven sinnvoll, die verschiedenen Entitäten differenziert zu untersuchen. In dieser Studie wurde das Patientenkollektiv grob kategorisiert. Die Daten zeigen, dass je nach Art des Tumors Unterschiede existieren.

Des Weiteren erfolgte in der Bildanalyse keine Verblindung. Es ist nicht abzuschätzen, in welchem Maß dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Die Beurteilung des Therapieansprechens anhand der RECIST 1.1 und der mRECIST Kriterien mit der darin enthaltenen Markierung der ROI (näheres dazu unter 5.2.2) erfolgte durch denselben Untersucher. Zu testen ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch andere Personen.

5.2.2 Definition der Tumor-ROI

Für die Beurteilung des Therapieansprechens mit den RECIST 1.1 Kriterien ist der längste Durchmesser von Target Tumoren relevant [37] und für die mRECIST Kriterien der längste Durchmesser des KM aufnehmenden Bereiches von Target Tumoren [71]. Messungen erfolgten durch die Definition und Markierung einer Region of Interest (ROI), um im gleichen Schritt die Texturparameter der Lebertumoren zu erheben.

Zu beachten ist, dass die Methode der Markierung einer ROI zu Messungenauigkeiten zwischen Messungen von verschiedenen Beobachtern, zwischen Messungen eines

Beobachters und zwischen den Phasen der Kontrastmittel verstärkten MRT Aufnahmen führen kann. Die Messungenauigkeiten können Abweichungen im Histogramm und Veränderungen der Texturparameter bewirken [30, 60].

Darüber hinaus wird mit dieser Methode nicht das gesamte Tumervolumen erfasst, wodurch die Heterogenität innerhalb der Tumoren nicht vollständig repräsentiert wird [30]. Zu überprüfen wäre, ob Texturparameter planarer Messungen mit denen volumetrischer Messungen vergleichbar sind.

5.2.3 RECIST und mRECIST Kriterien

Die RECIST und mRECIST Kriterien beurteilen das Therapieansprechen anhand planarer Messungen [37, 71]. Eine Studie mit HCC Patienten von Bonekamp et al. zeigte eine bessere Korrelation zwischen dem Therapieansprechen volumetrischer Messungen und dem Gesamtüberleben nach einer TARE als zwischen dem Gesamtüberleben und dem Therapieansprechen planarer Messungen (RECIST, mRECIST, EASL) [13]. Bei HCC Patienten, die mit einer TACE behandelt wurden, korrelierte das Therapieansprechen volumetrischer Messungen (RECIST- und EASL-basiert) signifikant mit dem Gesamtüberleben, während das Therapieansprechen planarer Messungen (RECIST, mRECIST, EASL) keine Signifikanzen aufwies [129]. Bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die mit einer TACE oder TARE behandelt wurden, korrelierte das Therapieansprechen volumetrischer Messungen (EASL-basiert) ebenfalls signifikant mit dem Gesamtüberleben, während dies für das Therapieansprechen planarer Messungen (mRECIST, EASL) nicht der Fall war [24].

In der vorgelegten Arbeit wurden die durch planare Messungen erhaltenen Kategorien des Therapieansprechens nicht mit volumetrischen Messungen verglichen. In zukünftigen Studien stellt dies eine sinnvolle Maßnahme dar, mögliche Unterschiede in den Ergebnissen des Therapieansprechens und in den Ergebnissen der Texturparameteranalyse festzustellen. Die volumetrische Auswertung ist mit bisher existierenden Programmen allerdings noch nicht praktikabel durchführbar.

5.2.4 Auswahl der Untersuchungszeitpunkte

Ein Nachteil dieser Studie ist der Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung maximal 7 Tage nach der TARE. In zukünftigen Studien wäre die Analyse mit Daten vor der TARE interessant.

Die Dauer zwischen Ausgangsuntersuchung und erster FU Untersuchung war in dieser Studie durch die Ausschlusskriterien festgelegt und betrug durchschnittlich 91,1 Tage mit einer Standardabweichung von 9,9 Tagen. Weitere Untersuchungszeitpunkte dieser Studie waren zeitlich nicht durch Ein- oder Ausschlusskriterien festgelegt, wodurch die Zunahme der Standardabweichung bis zu 297,4 Tagen bei FU Untersuchung 7 resultierte. Diese Variation der Untersuchungszeitpunkte beeinflusste die Ergebnisse zur Unterscheidung einer Remission und die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nicht, da die Texturparameter der Ausgangsuntersuchung verwendet wurden. Der mögliche Einfluss der Untersuchungszeitpunkte auf die Ergebnisse zur Unterscheidung eines Progresses ist nicht quantifizierbar.

Es erscheint in zukünftigen, vor allem prospektiven Studien sinnvoll, alle FU Untersuchungen zeitlich festzulegen und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

5.2.5 Texturparameter

Die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen von Texturparametern wurde bisher in keiner multizentrischen Studie evaluiert und ist daher nicht bekannt. Darüber hinaus haben die Parameter keine eindeutig geklärte Korrelation zu biologischen Prozessen, was die Interpretation erschwert. Vor der Integration in die onkologische Radiologie ist ein Vorteil der Analyse von Tumorheterogenität mit Texturparametern gegenüber der standardmäßigen Bildgebung zu untersuchen [93].

Eine Möglichkeit die biologischen Hintergründe der Texturparameter im DCE-MRT und DWI-MRT besser zu verstehen, wäre die Korrelation der Parameter mit Pathologie- und Histologiebefunden der Lebertumoren. Zur Evaluierung der Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen von Texturparametern, wäre eine multizentrische Studie oder der Vergleich von Messungen einzelner Lebertumoren auf verschiedenen Schichten.

5.2.6 DCE - MRT

Voraussetzung für eine, wie unter 5.2.5 vorgeschlagene, multizentrische Studie zur Erlangung einer größeren Fallzahl ist eine einheitliche Methodik und Analyse.

Kontrastmittel verstärkte MRT Aufnahmen sind empfindlich gegenüber Änderungen der vaskulären Permeabilität, des Extrazellularraums und des Blutflusses [135]. Aus diesen Gründen ist eine Integration in multizentrische Studien erschwert.

Somit ergibt sich eine Einschränkung in der Vergleichbarkeit der erhaltenen Daten der KM verstärkten MRT Aufnahmen nicht nur von verschiedenen Studien, sondern auch von unterschiedlichen MRT Untersuchungen verschiedener sowie derselben Patienten.

5.2.7 DWI - MRT

Diffusions-gewichtete MRT Aufnahmen sind von unterschiedlichen physiologischen und technischen Faktoren, wie dem b-Wert, abhängig. Die Perfusion des Gewebes sowie der Einfluss der herrschenden Temperatur auf die Beweglichkeit der Wassermoleküle sind Gründe für Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Aufnahmen. Die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien und unterschiedlichen MRT Untersuchungen verschiedener und derselben Patienten ist eingeschränkt [96].

Zusätzlich können Bewegungen des Gewebes, verursacht durch die Atmung, den Herzschlag oder die Peristaltik abdomineller Organe, die Bildqualität der DWI-MRT Aufnahmen der Leber nachteilig beeinflussen [95].

5.2.8 Sonstiges

Es wurden erhobene Bilddaten aus den Jahren 2006 bis 2015 in dieser Studie verwendet. Die Parameter der verschiedenen MRT Sequenzen sind in Tabelle 3 aufgeführt und unterscheiden sich nur in Details. Die Weiterentwicklung der Medizintechnik führt kontinuierlich zu einer verbesserten Datenakquirierung, wodurch sich unterschiedliche Datenqualitäten ergeben und Unterschiede in der Bildanalyse möglich sind.

5.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen das Potential, das Therapieansprechen und die Zeit bis zu einem Progress sowie die Überlebenszeiten nach einer TARE mithilfe von Texturparametern einschätzen beziehungsweise sogar vorhersagen zu können. Im Hinblick auf alle Fragen der Zielsetzung resultierten positive Ergebnisse.

Von klinischer Relevanz in der Zukunft wäre eine reproduzierbare Beurteilung des Therapieansprechens, bevor es die etablierten Beurteilungskriterien ermöglichen beziehungsweise eine Vorhersage der Zeit bis zu einem Progress und des Gesamtüberlebens. Mit diesen Informationen könnte man weitere individuelle Therapieentscheidungen frühzeitig treffen. Bei Patienten mit einem bevorstehendem Progress, einem höheren Risiko eines Progresses oder des Versterbens könnten früher weitere Therapien eingeleitet werden.

Um die erhobenen, ersten vielversprechenden Ergebnisse zu diesem Thema zu überprüfen sind weiterführende Analysen notwendig. Falls sich die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit in einzelnen Studien bestätigten, wäre eine multizentrische Studie zur Vergrößerung des Patientenkollektivs und eine differenziertere Analyse der Tumorentitäten in Betracht zu ziehen. Die Vereinheitlichung der Methodik samt den Zeitpunkten der MRT Untersuchungen und der Technik der verwendeten MRT Verfahren ist dabei von großer Bedeutung. In zukünftigen Studien wäre die Verwendung von MRT Bilddaten vor der TARE als Ausgangsuntersuchung von großem klinischem Interesse. Man könnte mit dem Informationsgewinn vor einer möglichen Therapie die Patienten selektieren, die von einer TARE profitieren. Mit dieser Vorgehensweise wäre es möglich, aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und den möglichen Mehrwert von Texturparametern in der Therapiebeurteilung und der Prognosebeurteilung nach und vor einer TARE weiter zu präzisieren.

6. Zusammenfassung

Inhalt dieser Dissertationsarbeit war es zu untersuchen, ob das Therapieansprechen nach einer transarteriellen Radioembolisation mit Texturparametern der behandelten Lebertumoren frühzeitiger als mit etablierten Kriterien beurteilt werden kann. Darüberhinaus wurde untersucht, ob die Texturparameter mit der Zeit bis zu einem Progress oder dem Gesamtüberleben korrelieren. Bisher existiert nur eine Studie mit Perfusions-CT Aufnahmen, die mit Texturparametern der Histogramm- oder Texturanalyse das Therapieansprechen nach einer TARE untersuchte⁴. Die vorliegende Arbeit ist nach unserer Kenntnis somit die erste Studie, die mit Texturparametern von MRT Aufnahmen das Therapieansprechen nach einer TARE analysiert.

In der vorliegenden Arbeit beurteilten wir zunächst das Therapieansprechen von 55 Fällen mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien. Hierzu verwendeten wir die Software mint LesionTM und ermittelten parallel folgende validierte Texturparameter der markierten Lebertumoren: Mittelwert und Standardabweichung der Intensitätswerte sowie Schiefe, Wölbung, Entropie und Uniformität der Intensitätsverteilung. Die Markierung der Lebertumoren wurde durch die Festlegung der Region of Interest, auf der Schicht mit dem größten Durchmesser und der besten Abgrenzbarkeit der Tumoren, durchgeführt. Die untersuchten Bilddaten der Magnetresonanztomographie enthielten T1w, T1w Kontrastmittel verstärkte und Diffusions-gewichtete Aufnahmen. Zur Beurteilung des Therapieansprechens mit den RECIST 1.1 Kriterien wurde die hepatozelluläre Phase eines Leber spezifischen Kontrastmittels verwendet und alternativ die Phase des DCE-MRTs in der die Lebertumoren am besten reproduzierbar waren. Zur Erlangung der Texturparameter der verschiedenen Sequenzen wurden die Tumoren auch in den übrigen Sequenzen markiert. Zur Beurteilung des Therapieansprechens mit den mRECIST Kriterien wurde die arterielle Phase des DCE-MRTs verwendet.

⁴ PubMed-Suchbegriffe: Transarterial radioembolization, TARE, selective internal radiotherapy, SIRT oder radioembolization kombiniert mit histogram analysis oder texture analysis (Stand: 12.10.2017)

Die Texturparameter und die Änderungen der Texturparameter zwischen den Phasen der T1w Kontrastmittel verstärkten Aufnahmen wurden jeweils auf signifikante Unterschiede zwischen dem Therapieansprechen der RECIST 1.1 und der mRECIST Kriterien getestet. Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Remission wurden die Parameter der Ausgangsuntersuchung verwendet. Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress wurden die Parameter des Zeitpunktes verwendet, der zeitlich einen Untersuchungszeitpunkt vor dem Auftreten des Therapieansprechens nach den Beurteilungskriterien lag. Weiterhin wurden die Texturparameter und die Änderungen der Texturparameter auf Korrelationen mit der TTP und dem Gesamtüberleben getestet sowie die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier auf Korrelationen mit dem Therapieansprechen. Die Analyse erfolgte jeweils für das Gesamtkollektiv, für die primären Lebertumoren, die Lebermetastasen, die hypervaskularisierten und die hypovaskularisierten Lebertumoren dieser Studie. Die Ergebnisse der Analyse beweisen das Potential das Therapieansprechen, die TTP und die ÜLZ nach einer TARE mithilfe von Texturparametern früher als mit etablierten Kriterien unterscheiden und einschätzen zu können. Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier korrelierten ebenfalls signifikant mit dem Therapieansprechen nach den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien.

Trotz der signifikanten Ergebnisse sind Einschränkungen zu beachten. Die Fallzahl war mit 55 Fällen in der vorliegenden single-center Analyse von begrenztem Umfang und wies zudem eine Heterogenität hinsichtlich der Tumorentitäten im Gesamtkollektiv auf. Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu präzisieren und bessere Aussagen treffen zu können, sind Studien mit größeren Fallzahlen und differenziertere Analysen der Tumorentitäten notwendig und erscheinen angesichts der Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit sinnvoll.

Klinisch relevant wäre eine reproduzierbare Beurteilung des Therapieansprechens mit Texturparametern, bevor es die etablierten Beurteilungskriterien zulassen. Bei Patienten mit einem Progress könnte man somit früher eine erneute transarterielle Radioembolisation, eine alternative Lokaltherapie oder systemische Therapie einleiten.

7. Summary

The objective of this dissertation was to determine whether texture parameters of treated liver malignancies have the potential to assess therapy response to transarterial radioembolization (TARE) earlier than by established criteria. Furthermore, we investigated whether texture parameters correlate with time to progression (TTP) or overall survival (OS). So far, only one study using computed tomography (CT), analyzed therapy response to TARE with texture parameters derived from histogram or texture analysis (PubMed search performed on October 12, 2017 with the following search keywords: Transarterial radioembolization, TARE, selective internal radiotherapy, SIRT or radioembolization combined with histogram analysis or texture analysis). To our knowledge, this is the first study using magnetic resonance imaging (MRI) based texture analyses to analyze therapy response to TARE.

In this study, we assessed established sized based response to TARE in 55 cases by means of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 and modified RECIST (mRECIST). Response was studied with *mint Lesion*TM including the determination of the following parameters: mean and standard deviation of the intensity values and skewness, kurtosis, entropy and uniformity of the intensity value distribution. Response assessment was performed by delineating the regions of interest on the section with the largest diameter and the best reproducibility. The investigated MRI data contained T1-weighted (T1w), T1w dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and diffusion weighted MRI. For the assessment of response by RECIST 1.1, hepatocellular phase MRI with a hepatocyte specific contrast agent was used. Alternatively, the DCE-MRI phase, in which the liver tumors were best reproducible, was used. In order to obtain the texture parameters in all sequences, the tumors were in addition delineated within the other sequences. For the assessment of response by mRECIST, the arterial phase of DCE-MRI was used.

The texture parameters and the changes of the parameters between the phases of DCE-MRI were tested on significant differences between therapy response to TARE by RECIST 1.1 and mRECIST. The texture parameters of baseline MRI were tested

on differences between responders and non-responders. We also tested the parameters of the previous follow-up to therapy response on differences between cases with and without progressive disease. Furthermore, we tested whether the texture parameters and the changes of the parameters correlated with TTP and OS. On top of that, we tested whether OS correlated with therapy response to TARE. The analysis was performed for all 55 cases, for cases with primary liver tumors, liver metastases, hypervascular liver tumors and for cases with hypovascular liver tumors, respectively. The results prove the capability to assess and estimate response to TARE, TTP and OS by means of texture parameters earlier than by currently established size criteria. The OS by Kaplan-Meier also correlated with therapy response by RECIST 1.1 and mRECIST.

Despite the significant results, limitations shall be considered. The number of cases in this study was limited to 55 cases and the different tumor entities were heterogeneous. To establish texture analysis as a radiomics tool, studies with a larger number of patients and subsequent analyses of the various tumor entities are necessary. Considering the results of this dissertation such studies seem reasonable.

A reproducible assessment of therapy response earlier than by established size criteria, would be clinically relevant to improve personalized medicine. In patients with progressive disease, another transarterial radioembolization, an alternative local therapy or a systemic therapy could be initiated earlier.

8. Literaturverzeichnis

1. Abitabile P, U Hartl, J Lange, CA Maurer. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Feb;33(1):67-71.
2. Ackerman NB, WM Lien, ES Kondi, NA Silverman. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery*. 1969 Dec;66(6):1067-72.
3. Ahmadzadehfar H, HJ Biersack, S Ezziddin. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med*. 2010 Mar;40(2):105-21.
4. Akyildiz HY, J Mitchell, M Milas, A Siperstein, E Berber. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1288-93; discussion 93.
5. Aliberti C, G Fiorentini, PC Muzzio, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead®, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res*. 2011 Dec;31(12):4581-7.
6. Alic L, WJ Niessen, JF Veenland. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(10):e110300.
7. Alobaidli S, S McQuaid, C South, V Prakash, P Evans, A Nisbet. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol*. 2014 Oct;87(1042):20140369.
8. Anzidei M, A Napoli, F Zaccagna, et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2011 Nov-Dec;35(6):690-6.
9. Barbier CE, U Garske-Román, M Sandström, R Nyman, D Granberg. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec.
10. Bender R, A Ziegler, S Lange. Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:T11-3.
11. Bester L, B Meteling, N Pocock, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jan;23(1):96-105.
12. Bewick V, L Cheek, J Ball. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):508-12.
13. Bonekamp S, VG Halappa, JF Geschwind, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: MR imaging after intraarterial therapy. Part II. Response stratification using volumetric functional criteria after intraarterial therapy. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):431-9.
14. Bray F, J Ren, E Masuyer, J Ferlay. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.

15. Breedis C, G Young. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954 Sep-Oct;30(5):969-77.
16. Bruix J, JL Raoul, M Sherman, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):821-9.
17. Bruix J, M Reig, M Sherman. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016 Apr;150(4):835-53.
18. BTG. Gebrauchsanleitung: TheraSphere™ Yttrium-90-Mikroglasperlen [Datenbank im Internet] [letzter Zugriff am 16 Dec 2015]. Verfügbar unter: https://www.btg-im.com/getattachment/Therasphere/Products/Indications/10093506-Rev8_German-searchable.pdf.aspx.
19. Campos JT, CB Sirlin, JY Choi. Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas. *Insights Imaging.* 2012 Oct;3(5):451-74.
20. Castellano G, L Bonilha, LM Li, F Cendes. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol.* 2004 Dec;59(12):1061-9.
21. Chae HD, CM Park, SJ Park, SM Lee, KG Kim, JM Goo. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):285-93.
22. Chandarana H, AB Rosenkrantz, TC Mussi, et al. Histogram analysis of whole-lesion enhancement in differentiating clear cell from papillary subtype of renal cell cancer. *Radiology.* 2012 Dec;265(3):790-8.
23. Chang YC, CS Huang, YJ Liu, JH Chen, YS Lu, WY Tseng. Angiogenic response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy evaluated with parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI. *Phys Med Biol.* 2004 Aug;49(16):3593-602.
24. Chapiro J, R Duran, M Lin, et al. Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *Eur Radiol.* 2015 Jul;25(7):1993-2003.
25. Chen BB, TT Shih. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar;20(12):3125-34.
26. Cianni R, C Urigo, E Notarianni, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009 Nov;32(6):1179-86.
27. Clark ME, RR Smith. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014 Oct;5(5):374-87.
28. Clark TG, MJ Bradburn, SB Love, DG Altman. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003 Jul;89(2):232-8.
29. Cosimelli M, R Golfieri, PP Cagol, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010 Jul 27;103(3):324-31.
30. Davnall F, CSP Yip, G Ljungvist, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* 2012;3:573-89.
31. De Cecco CN, B Ganeshan, M Ciolina, et al. Texture Analysis as Imaging Biomarker of Tumoral Response to neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal

- Cancer Patients Studied with 3-T Magnetic Resonance. *Investigative Radiology*. 2015;00.
32. De Robertis R, P Tinazzi Martini, E Demozzi, et al. Prognostication and response assessment in liver and pancreatic tumors: The new imaging. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun;21(22):6794-808.
 33. DeLong ER, DM DeLong, DL Clarke-Pearson. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
 34. Dong XD, BI Carr. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S286-90.
 35. Downey K, SF Riches, VA Morgan, et al. Relationship between imaging biomarkers of stage I cervical cancer and poor-prognosis histologic features: quantitative histogram analysis of diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):314-20.
 36. Edeline J, E Boucher, Y Rolland, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012 Jan;118(1):147-56.
 37. Eisenhauer EA, P Therasse, J Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
 38. Ferlay J, I Soerjomataram, M Ervik, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internetseite]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 Verfügbar unter: <http://globocaniarcfr> , letzter Zugriff am 01/05/2015.
 39. Flamen P, B Vanderlinden, P Delatte, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol*. 2008 Nov 21;53(22):6591-603.
 40. Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *Clin Biochem Rev*. 2008 Aug;29 Suppl 1:S83-7.
 41. Fournier L, S Ammari, R Thiam, CA Cuénod. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Jul-Aug;95(7-8):689-703.
 42. Frederick F. L, K G. Manifestations of metastatic tumors of the liver. A study of eighty-one patients subjected to needle biopsy. *American Journal of Medicine*. 1961;31:238-48.
 43. Frilling A, IM Modlin, M Kidd, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):e8-21.
 44. Frydrychowicz A, MG Lubner, JJ Brown, et al. Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Mar;35(3):492-511.
 45. Ganeshan B, V Goh, HC Mandeville, QS Ng, PJ Hoskin, KA Miles. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):326-36.
 46. Ganeshan B, KA Miles. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging*. 2013;13:140-9.

47. Garin E, L Lenoir, Y Rolland, et al. Dosimetry based on ^{99m}Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med*. 2012 Feb;53(2):255-63.
48. Gaus W, R Muche. *Medizinische Statistik*. 1 st ed. Stuttgart: Schattauer; 2013.
49. Gillies RJ, PE Kinahan, H Hricak. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563-77.
50. Goh V, B Ganeshan, P Nathan, JK Juttla, A Vinayan, KA Miles. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):165-71.
51. Gonzalez-Guindalini FD, MP Botelho, CB Harmath, et al. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1781-800.
52. Gramenzi A, R Golfieri, C Mosconi, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):1036-47.
53. Han K, JH Kim. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep;21(36):10327-35.
54. Harris M, G Taylor, J Taylor. *Startwissen Mathematik und Statistik*. 1 st ed. Berlin Heidelberg: Springer Spektrum; 2007.
55. Heijmen L, MC Verstappen, EE Ter Voert, et al. Tumour response prediction by diffusion-weighted MR imaging: ready for clinical use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):194-207.
56. Hernández JJ, MF Cepeda, F Valdés, GD Guerrero. Microwave ablation: state-of-the-art review. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1627-32.
57. Holli K, AL Lääperi, L Harrison, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. *Acad Radiol*. 2010 Feb;17(2):135-41.
58. Ibrahim SM, P Nikolaidis, FH Miller, et al. Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging*. 2009 Sep-Oct;34(5):566-81.
59. Jakobs TF, RT Hoffmann, K Dehm, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Aug;19(8):1187-95.
60. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. *British Journal of Cancer*. 2014:2205-13.
61. Kamel IR, DA Bluemke, D Ramsey, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):708-10.
62. Karabulut K, HY Akyildiz, C Lance, et al. Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgery*. 2011 Aug;150(2):316-25.
63. Kasper H-U, U Drebber, V Dries, HP Dienes. Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Z Gastroenterol*. 2005;43(10):1149-57.
64. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Jun;5(3):178-89.
65. Kennedy AS, D Coldwell, C Nutting, et al. Resin ⁹⁰Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun;65(2):412-25.

66. Kennedy AS, WA Dezarn, P McNeillie, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008 Jun;31(3):271-9.
67. Khajornjiraphan N, NA Thu, PK Chow. Yttrium-90 microspheres: a review of its emerging clinical indications. *Liver Cancer*. 2015 Mar;4(1):6-15.
68. Koh DM, DJ Collins. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1622-35.
69. Kokabi N, JC Camacho, M Xing, et al. Apparent diffusion coefficient quantification as an early imaging biomarker of response and predictor of survival following yttrium-90 radioembolization for unresectable infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Abdom Imaging*. 2014 Oct;39(5):969-78.
70. Lahr CJ, SJ Soong, G Cloud, JW Smith, MM Urist, CM Balch. A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1983 Nov;1(11):720-6.
71. Lencioni R, JM Llovet. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52-60.
72. Lencioni R, P Petruzzi, L Crocetti. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2013 Mar;30(1):3-11.
73. Lewandowski RJ, KT Sato, B Atassi, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 2007 Jul-Aug;30(4):571-92.
74. Lewis MA, TJ Hobday. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol*. 2012;2012:973946.
75. Lewis S, H Dyvorne, Y Cui, B Taouli. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014 Aug;22(3):373-95.
76. Liver EAFTSOT, EOFRaTo Cancer. EASL-EORTC clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):908-43.
77. Llovet JM, J Fuster, J Bruix, B-CLC Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.
78. Llovet JM, S Ricci, V Mazzaferro, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(4):378-90.
79. Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol*. 2016 May 28;8(5):449-59.
80. Mahnken AH, C Spreafico, G Maleux, T Helmberger, TF Jakobs. Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun;36(3):613-22.
81. Martin RC, CR Scoggins, KM McMasters. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):171-8.
82. Mayerhoefer ME, W Schima, S Trattinig, K Pinker, V Berger-Kulemann, A Ba-Ssalamah. Texture-based classification of focal liver lesions on MRI at 3.0 Tesla: a feasibility study in cysts and hemangiomas. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Aug;32(2):352-9.

83. Mazumdar M, A Smith, LH Schwartz. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol*. 2004 Apr;57(4):358-65.
84. Mazzaglia PJ, E Berber, M Milas, AE Siperstein. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):10-9.
85. Memon K, RJ Lewandowski, L Kulik, A Riaz, MF Mulcahy, R Salem. Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Oct;21(4):294-302.
86. Memon K, RJ Lewandowski, MF Mulcahy, et al. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 01;83(3):887-94.
87. Morsbach F, T Pfammatter, CS Reiner, et al. Computed tomographic perfusion imaging for the prediction of response and survival to transarterial radioembolization of liver metastases. *Invest Radiol*. 2013 Nov;48(11):787-94.
88. Morsbach F, BR Sah, L Spring, et al. Perfusion CT best predicts outcome after radioembolization of liver metastases: a comparison of radionuclide and CT imaging techniques. *Eur Radiol*. 2014 Jul;24(7):1455-65.
89. Müller SP, S Ezziddin, G Antoch, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren [Datenbank im Internet]. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. v. (DGN). 2014 [letzter Zugriff am 08 May 2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-048l_S1_SIRT_maligner_Lebertumoren_2014-12.pdf.
90. Nace GW, JL Steel, N Amesur, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:571261.
91. Nachtnebel A, G Sotti, A Vitale, MR Perrini. Selective internal radiotherapy using yttrium-90 microspheres for primary and secondary liver malignancies [Datenbank im Internet]. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment (LBI-HTA). 2011 [letzter Zugriff am 08 May 2015]. Verfügbar unter: http://eprints.hta.lbg.ac.at/922/1/DSD_47_english.pdf.
92. O'Connor JP, CJ Rose, A Jackson, et al. DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6. *Br J Cancer*. 2011 Jun;105(1):139-45.
93. O'Connor JP, CJ Rose, JC Waterton, RA Carano, GJ Parker, A Jackson. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan;21(2):249-57.
94. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Datenbank im Internet]. Geneva: World Health Organization. 1979 [letzter Zugriff am 24 Mar 2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37200/1/WHO_OFFSET_48.pdf.
95. Padhani AR, AA Khan. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Target Oncol*. 2010 Mar;5(1):39-52.
96. Padhani AR, G Liu, DM Koh, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009 Feb;11(2):102-25.

97. Padia SA, RJ Lewandowski, GE Johnson, et al. Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jan;28(1):1-15.
98. Peker A, O Cicek, C Soydal, NO Kucuk, S Bilgic. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. *Diagn Interv Radiol*. 2015 Jan-Feb;21(1):54-9.
99. Pitt SC, J Knuth, JM Keily, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1951-60.
100. Prasad SR, KS Jhaveri, S Saini, PF Hahn, EF Halpern, JE Sumner. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):416-9.
101. Qayyum A. MR spectroscopy of the liver: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1653-64.
102. Quick AM, SS Lo, NA Mayr, EY Kim. Radiation therapy for intrahepatic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Oct;9(10):1511-21.
103. QuiremMedicalBV. QuiremSpheres®.[Internetseite] [letzter Zugriff am 28 May 2017]. Verfügbar unter: <http://www.quiremspheres.com/quiremspheres.html>.
104. Radulescu E, B Ganeshan, L Minati, et al. Gray matter textural heterogeneity as a potential in-vivo biomarker of fine structural abnormalities in Asperger syndrome. *Pharmacogenomics J*. 2013 Feb;13(1):70-9.
105. Raoul JL, B Sangro, A Forner, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011 May;37(3):212-20.
106. Raval M, D Bande, AK Pillai, et al. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol*. 2014;4:120.
107. Reiner CS, S Gordic, G Puipe, et al. Histogram Analysis of CT Perfusion of Hepatocellular Carcinoma for Predicting Response to Transarterial Radioembolization: Value of Tumor Heterogeneity Assessment. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Mar;39(3):400-8.
108. Reiner CS, F Morsbach, BR Sah, et al. Early treatment response evaluation after yttrium-90 radioembolization of liver malignancy with CT perfusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 May;25(5):747-59.
109. Sacco R, V Mismas, S Marceglia, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun;21(21):6518-25.
110. Salem R, RJ Lewandowski, VL Gates, et al. Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Mar;22(3):265-78.
111. Salem R, RJ Lewandowski, L Kulik, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):497-507.e2.
112. Salem R, RJ Lewandowski, MF Mulcahy, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):52-64.
113. Salem R, KG Thurston. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver

- malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Aug;17(8):1251-78.
114. Sangro B, L Carpanese, R Cianni, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011 Sep;54(3):868-78.
 115. Sarmiento JM, G Heywood, J Rubin, DM Ilstrup, DM Nagorney, FG Que. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003 Jul;197(1):29-37.
 116. Sato KT, RA Omary, C Takehana, et al. The role of tumor vascularity in predicting survival after yttrium-90 radioembolization for liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Dec;20(12):1564-9.
 117. Saxena A, TC Chua, L Bester, A Kokandi, DL Morris. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg*. 2010 May;251(5):910-6.
 118. Schenk WG, JC McDonald, K McDonald, T Drapanas. Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients: with related observations on hepatic flow dynamics in experimental animals. *Ann Surg*. 1962 Sep;156:463-71.
 119. Schmeel FC, B Simon, JA Luetkens, et al. Prognostic value of pretreatment diffusion-weighted magnetic resonance imaging for outcome prediction of colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y-microsphere radioembolization. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Aug;143(8):1531-41.
 120. Schmeel FC, B Simon, A Sabet, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts survival in patients with liver-predominant metastatic colorectal cancer shortly after selective internal radiation therapy. *Eur Radiol*. 2017 Mar;27(3):966-75.
 121. Seale MK, OA Catalano, S Saini, PF Hahn, DV Sahani. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1725-48.
 122. Shaib YH, HB El-Serag, JA Davila, R Morgan, KA McGlynn. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):620-6.
 123. Singh P, G Anil. Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us? *Cancer Imaging*. 2013;13(4):645-57.
 124. Singla S, SN Hochwald, B Kuvshinov. Evolving ablative therapies for hepatic malignancy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:230174.
 125. Siperstein AE, E Berber, N Ballem, RT Parikh. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):559-65; discussion 65-7.
 126. SIRTex. Package Insert: SIR-Spheres® Microspheres (Yttrium-90 Microspheres) [Datenbank im Internet] [letzter Zugriff am 16 Dec 2015]. Verfügbar unter: <http://www.sirtex.com/media/155127/pi-ec-12.pdf>.
 127. Sohaib SA, B Turner, JA Hanson, M Farquharson, RT Oliver, RH Reznick. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *Br J Radiol*. 2000 Nov;73(875):1178-84.
 128. Solbiati L, T Livraghi, SN Goldberg, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):159-66.

129. Tacher V, M Lin, R Duran, et al. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology*. 2016 Jan;278(1):275-84.
130. Therasse P, SG Arbuck, EA Eisenhauer, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb;92(3):205-16.
131. Tozer DJ, HR Jager, N Danchaivijitr, et al. Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma subtype. *NMR Biomed*. 2007 Feb;20(1):49-57.
132. Ulrych TJ, DR Velis, AD Woodbury, MD Sacchi. L-moments and C-moments. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*. [journal article]. 2000 March 01;14(1):50-68.
133. Van Cutsem E, A Cervantes, R Adam, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422.
134. van Hazel GA, V Heinemann, NK Sharma, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15):1723-31.
135. Verma S, B Turkbey, N Muradyan, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jun;198(6):1277-88.
136. Wasan HS, P Gibbs, NK Sharma, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1159-71.
137. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5 th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2010.
138. White RR, I Avital, CT Sofocleous, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar;11(3):256-63.
139. Wollschläger D. *Grundlagen der Datenanalyse mit R*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2010.
140. Yang X, MV Knopp. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:732848.
141. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):32-5.
142. Zhu X, F Sobhani, C Xu, L Pan, MA Ghasebeh, IR Kamel. Quantitative volumetric functional MR imaging: an imaging biomarker of early treatment response in hypo-vascular liver metastasis patients after yttrium-90 transarterial radioembolization. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Aug;41(8):1495-504.
143. Ziegler A, S Lange, R Bender. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e42-4.

144. Ziegler A, S Lange, R Bender. [Survival analysis: log rank test]. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132 Suppl 1:e39-41.
145. Zwiener I, M Blettner, G Hommel. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2011 Mar;108(10):163-9.

9. Anhang 1

9.1 Analytische Ergebnisse (Gesamtkollektiv)

9.1.1 Mann-Whitney-U-Test (Gesamtkollektiv)

Wir testeten, ob signifikante Unterschiede zwischen den Texturparametern der Tumoren von Fällen mit und ohne Remission beziehungsweise von Fällen mit und ohne Progress vorhanden waren. Das Therapieansprechen wurde mit den RECIST 1.1 und den mRECIST Kriterien beurteilt. In den folgenden Kapiteln sind nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Tests, im Anhang 2 in Tabelle 81-84.

9.1.1.1 RECIST 1.1 Kriterien

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten 14 (25,5 %) Fälle eine Remission, im Mittel 144,5 Tage nach der TARE, und 41 (74,5 %) Fälle keine. Tabelle 18a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 18b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach RECIST 1.1. In Abbildung 9 A-F sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 18a Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) - Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell	Standardabweichung	0,03035
	Entropie	0,03612
	Uniformität	0,0354
Hepatozelluläre Phase	Entropie	0,01089
	Uniformität	0,01632
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Schiefte	0,04092

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

In der arteriellen Phase des DCE-MRTs zeigten 3 Parameter signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung. Bei Fällen mit Remission war die Standardabweichung sowie die Entropie signifikant höher und die Uniformität niedriger als bei Fällen ohne Remission. In der hepatozellulären Phase war ebenfalls die Entropie signifikant höher und die Uniformität niedriger. Im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) zeigte die Schiefe bei Fällen mit Remission signifikant niedrigere Werte.

Tabelle 18b Gesamtkollektiv: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
DCE, arteriell	Standardabweichung,		
	Anzahl	14	41
	Median	53,40	32,90
	Mittelwert	52,99	37,89
	1. Quartil	37,93	27,20
	3. Quartil	63,84	50,00
	Minimum	17,00	16,20
	Maximum	113,15	78,60
	Entropie,		
	Anzahl	14	41
	Median	7,33	6,80
	Mittelwert	7,22	6,82
	1. Quartil	6,93	6,40
	3. Quartil	7,59	7,30
	Minimum	5,90	5,50
	Maximum	8,20	7,90
	Uniformität,		
	Anzahl	14	41
	Median	0,0073	0,0108
	Mittelwert	0,0090	0,0118

	1. Quartil	0,0063	0,0079
	3. Quartil	0,0104	0,0139
	Minimum	0,0045	0,0048
	Maximum	0,0120	0,0272
Hepatozelluläre			
Phase	Entropie,		
	Anzahl	13	37
	Median	7,35	6,90
	Mittelwert	7,24	6,83
	1. Quartil	6,90	6,50
	3. Quartil	7,50	7,10
	Minimum	6,50	6,00
	Maximum	8,10	7,50
	Uniformität,		
	Anzahl	13	37
	Median	0,0081	0,0106
	Mittelwert	0,0089	0,0114
	1. Quartil	0,0070	0,0009
	3. Quartil	0,0105	0,0143
	Minimum	0,0047	0,0070
	Maximum	0,0139	0,0210
DWI, b=400 s/mm ²	Schiefte,		
	Anzahl	6	18
	Median	-0,50	0,10
	Mittelwert	-0,29	0,14
	1. Quartil	-0,59	-0,09
	3. Quartil	-0,08	0,28
	Minimum	-0,60	-0,55
	Maximum	0,40	0,95

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

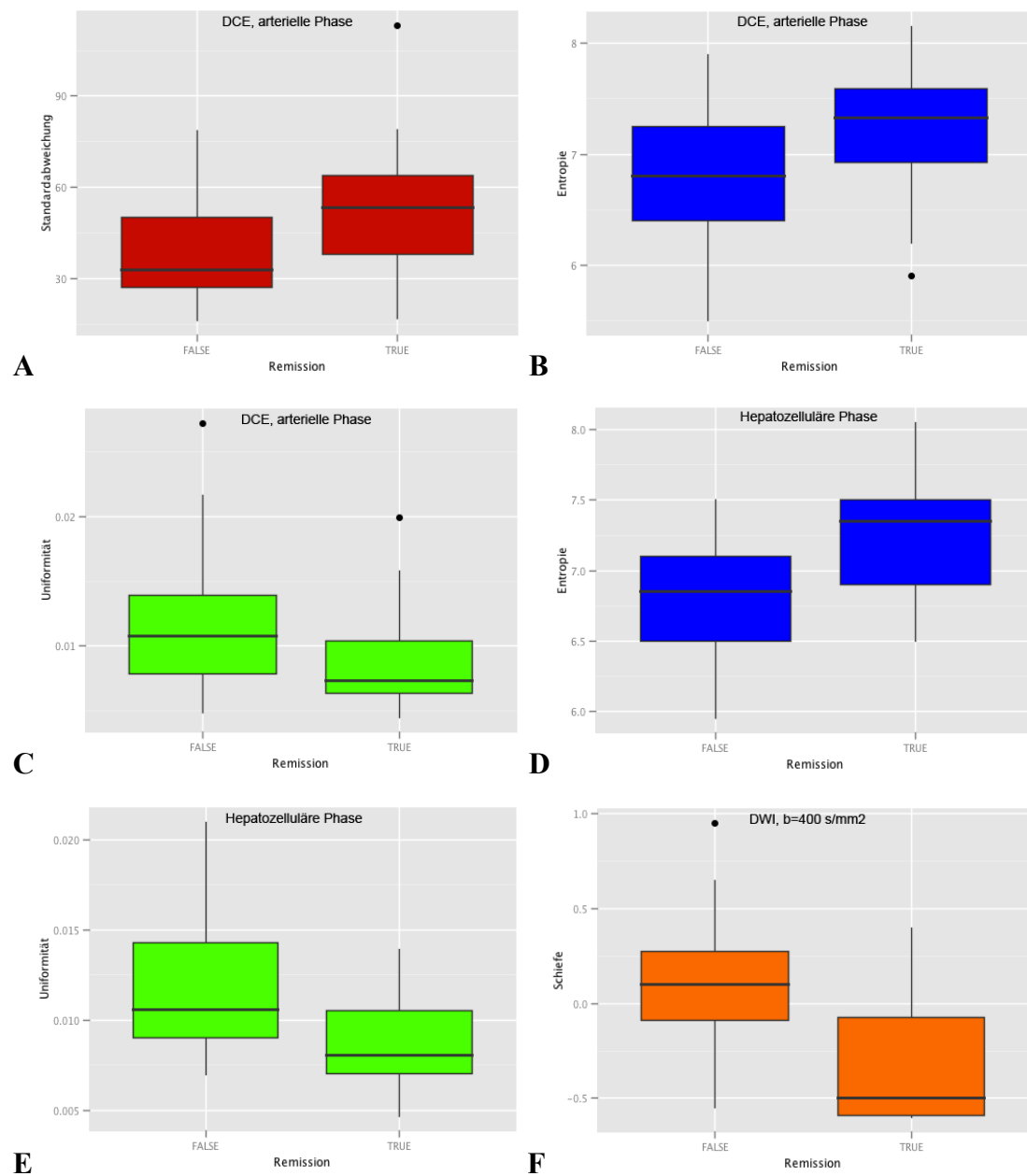


Abbildung 9 A-F: Gesamtkollektiv, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (RECIST 1.1)

A-C: DCE, arterielle Phase; **D,E:** Hepatozelluläre Phase; **F:** DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$

Farben: Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie, Grün=Uniformität, Orange=Schiefe

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten 37 (67,3 %) Fälle einen Progress, im Durchschnitt 199,8 Tage nach der TARE, und 18 (32,7 %) Fälle keinen. Wie unter 3.3.1 beschrieben, verwendeten wir bei der Analyse für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 101,0 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 315,6 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 144,6 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 19a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 19b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach RECIST 1.1. In Abbildung 10 A-C sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 19a Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Mittelwert	0,04053
	Standardabweichung	0,0421
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,01484

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Fälle mit einem Progress hatten im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) einen signifikant höheren Mittelwert und höhere Standardabweichung als Fälle ohne Progress. Die Mittelwertänderung von portalvenöser zu venöser Phase im DCE-MRT war bei Fällen

mit Progress signifikant niedriger, im Mittel negativ, verglichen mit Fällen ohne Progress, im Mittel positiv.

Tabelle 19b Gesamtkollektiv: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DWI, b=400 s/mm ²	Mittelwert,		
	Anzahl	18	7
	Median	53,30	29,30
	Mittelwert	54,84	34,40
	1. Quartil	43,70	22,95
	3. Quartil	71,11	44,00
	Minimum	25,20	18,70
	Maximum	94,80	58,90
	Standardabweichung,		
	Anzahl	18	7
	Median	10,63	7,60
	Mittelwert	12,18	6,40
	1. Quartil	7,74	4,25
	3. Quartil	13,64	8,48
	Minimum	2,80	2,60
	Maximum	36,20	9,10
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	37	18
	Median	-2,35	6,38
	Mittelwert	-1,01	6,29
	1. Quartil	-5,75	-0,69
	3. Quartil	2,40	9,06
	Minimum	-23,45	-24,85
	Maximum	31,10	51,40

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

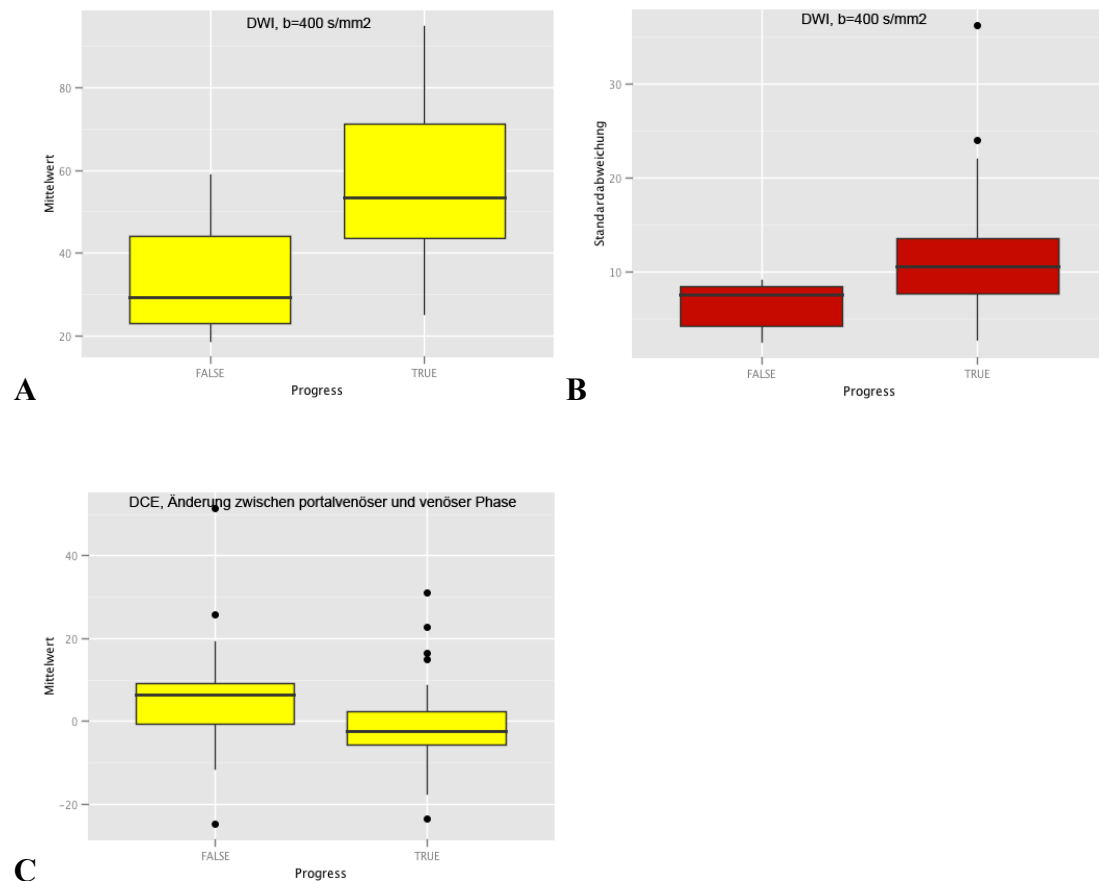


Abbildung 10 A-C: Gesamtkollektiv, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A, B: DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$; **C:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Gelb=Mittelwert, Rot=Standardabweichung

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

9.1.1.2 mRECIST Kriterien

Nach den mRECIST Kriterien hatten 17 (30,9 %) Fälle eine Remission, im Mittel 143,2 Tage nach der TARE, und 38 (69,1 %) Fälle keine. Tabelle 20a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 20b die deskriptive Datenanalyse der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach mRECIST. In Abbildung 11 A und B sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 20a Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung bei Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) - Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
Hepatozelluläre Phase	Entropie	0,04982
DCE, arteriell		
und portalvenös	Δ Standardabweichung	0,02464

Abkürzungen: Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Bei Fällen mit Remission war die Entropie in der hepatozellulären Phase der Ausgangsuntersuchung signifikant höher als bei Fällen ohne Remission. Die Änderung der Standardabweichung zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung. Fälle mit einer Remission hatten im Durchschnitt eine Intensitätsabnahme und Fälle ohne Remission eine Intensitätszunahme zwischen den Phasen.

Tabelle 20b Gesamtkollektiv: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
Hepatozelluläre			
Phase	Entropie,		
	Anzahl	15	35
	Median	7,05	6,85
	Mittelwert	7,16	6,84
	1. Quartil	6,85	6,53
	3. Quartil	7,45	7,13
	Minimum	6,30	5,95
	Maximum	8,05	7,50
DCE, arteriell			
und portalvenös	Δ Standardabweichung,		
	Anzahl	17	38
	Median	-2,50	4,30
	Mittelwert	-0,46	5,76
	1. Quartil	-4,20	-1,46
	3. Quartil	3,95	10,83
	Minimum	-18,05	-11,85
	Maximum	34,85	-18,05

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

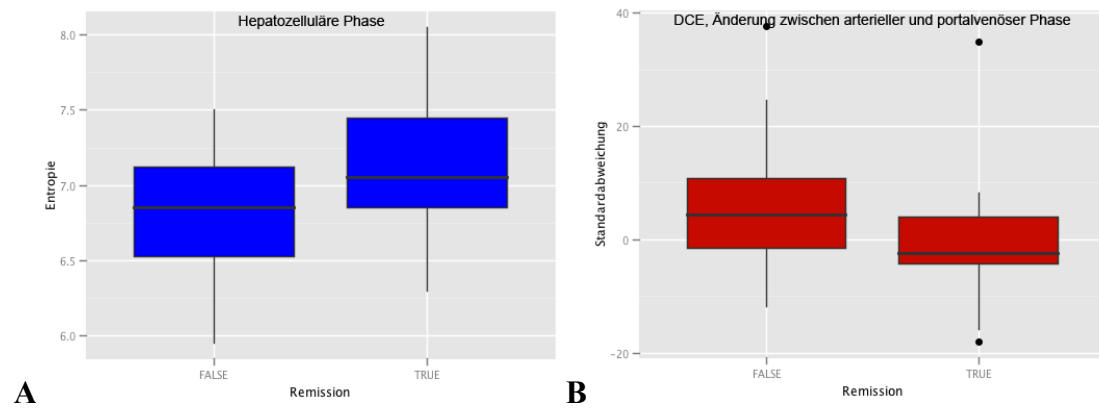


Abbildung 11 A und B: Gesamtkollektiv, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (mRECIST)

A: Hepatozelluläre Phase; **B:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase

Farben: Blau=Entropie, Rot=Standardabweichung

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Nach den mRECIST Kriterien hatten 35 (63,6 %) Fälle einen Progress, im Durchschnitt 251,0 Tage nach der TARE, und 20 (36,4 %) Fälle keinen. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 113,1 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 250,0 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 110,8 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 21a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 21b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach mRECIST. In Abbildung 12 A und B sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 21a Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter bei Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Mittelwert	0,04947
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,03417

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Fälle mit einem Progress hatten im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) einen signifikant höheren Mittelwert als Fälle ohne Progress. Die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs war signifikant unterschiedlich, bei Fällen mit Progress negativ und bei Fällen ohne Progress positiv.

Tabelle 21b Gesamtkollektiv: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Mittelwert,		
	Anzahl	17	8
	Median	53,90	32,25
	Mittelwert	56,44	36,08
	1. Quartil	44,15	24,93
	3. Quartil	71,20	49,05
	Minimum	25,20	18,70
	Maximum	101,10	58,90
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	35	20
	Median	-1,95	6,05
	Mittelwert	-0,58	5,21

1. Quartil	-5,18	-2,43
3. Quartil	2,25	8,69
Minimum	-18,35	-24,85
Maximum	31,10	51,40

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

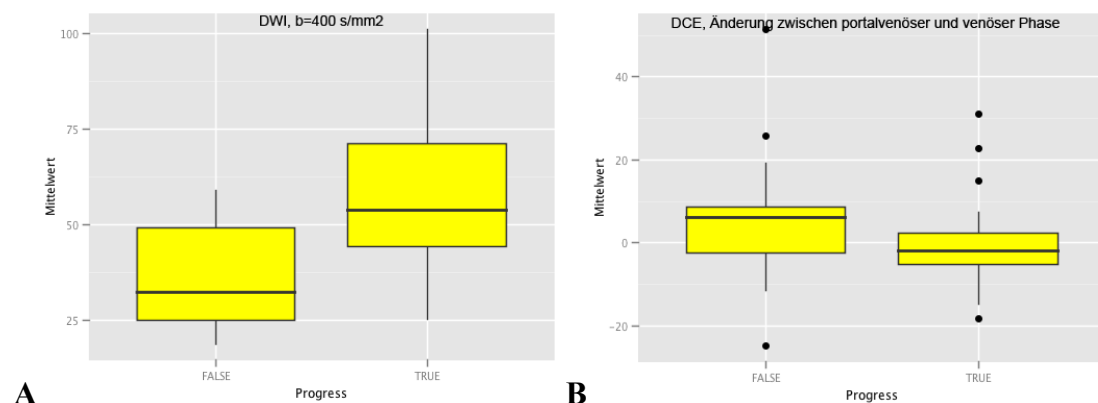


Abbildung 12 A und B: Gesamtkollektiv, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$; **B:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

9.1.2 Einfache logistische Regression (Gesamtkollektiv)

Die Ergebnisse der einfachen logistischen Regression für die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests sind für die Beurteilung anhand der RECIST 1.1 Kriterien unter 9.1.2.1 in Tabelle 22a und 22b und anhand der mRECIST Kriterien unter 9.1.2.2 in Tabelle 23a und 23b dargestellt.

9.1.2.1 RECIST 1.1 Kriterien**Tabelle 22a Gesamtkollektiv: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)**

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,994	0,0013
	sd	0,043	0,0216
	<i>Achsenabschnitt α</i>	-9,322	0,0256
	e	1,174	0,0448
	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,292	0,7235
	u	-133,167	0,0953
Hepatozelluläre			
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-18,087	0,0065
	e	2,424	0,0095
	<i>Achsenabschnitt α</i>	2,092	0,1260
	u	-313,442	0,0259

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Im logistischen Regressionsmodell wiesen alle signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests, mit Ausnahme der Uniformität in der arteriellen Phase, einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf.

Tabelle 22b Gesamtkollektiv: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,827	0,0070
	Δ m	-0,047	0,0640

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Die Mittelwertänderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses nach RECIST 1.1.

9.1.2.2 mRECIST Kriterien

Tabelle 23a Gesamtkollektiv: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
Hepatozelluläre Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-13,1314	0,00205
	e	1,7560	0,0288
DCE, arteriell und portalvenös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-0,65330	0,0324
	Δ sd	-0,06273	0,0634

Abkürzungen: e, Entropy (engl. Entropie); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung)

Die Entropie in der hepatozellulären Phase zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission, während die Änderung der Standardabweichung zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs keine Signifikanz aufwies.

Tabelle 23b Gesamtkollektiv: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, portal- venös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,064136	0,0287
	Δ m	-0,04105	0,1094

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Die Mittelwertänderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses nach mRECIST.

9.1.3 Multiple logistische Regression (Gesamtkollektiv)

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse der signifikanten Parameter für eine Remission nach RECIST 1.1. Bei den mRECIST Kriterien waren nur einzelne Parameter einer Sequenz im Mann-Whitney-U-Test signifikant, weshalb keine multiple logistische Regressionsanalyse und kein ROC-Kurvenvergleich durchgeführt wurde.

Tabelle 24 Gesamtkollektiv: Multiple logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-4,054	0,861
	sd	0,053	0,274
	e	0,019	0,995
	u	48,722	0,867
Hepatozelluläre			
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-40,360	0,102
	e	5,038	0,089
	u	388,626	0,328

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Es gab keine Signifikanzen in der multiplen logistischen Regressionsanalyse.

9.1.4 ROC-Analyse (Gesamtkollektiv)

In 3.3.2 wurde bereits erwähnt, dass das Ergebnis umso besser ist, je größer der Abstand zwischen der ROC-Kurve und der Diagonalen ist [12].

9.1.4.1 RECIST 1.1 Kriterien

Die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Remission, anhand der signifikanten Texturparameter zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung, sind in den Abbildungen 13 A und B für die RECIST 1.1 Kriterien dargestellt. Abbildung 14 A stellt die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress, anhand der signifikanten Texturparameter zum Zeitpunkt der vorausgehenden Untersuchung, dar. Tabelle 25 zeigt die Flächen unter den Kurven. Die Youden-Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 26 dargestellt.

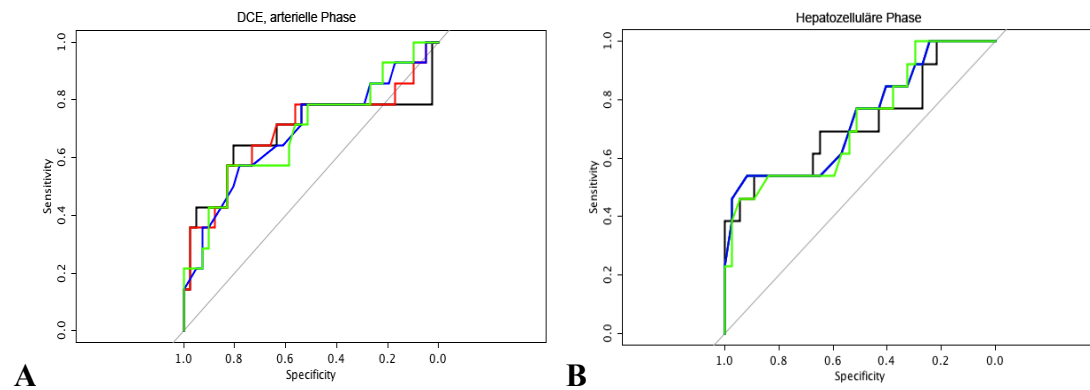


Abbildung 13 A und B: Gesamtkollektiv, ROC-Kurvenanalyse – Remission (RECIST 1.1)

A:DCE, arterielle Phase (schwarz: sd + e + u); **B:**Hepatozelluläre Phase (schwarz: e + u)

Farben: Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

In der arteriellen Phase erhielten wir mit einer jeweiligen Fläche unter der Kurve von 0,69 für die einzelnen Texturparameter Standardabweichung, Entropie und Uniformität die beste Unterscheidung zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission.

In der hepatozellulären Phase war die beste Unterscheidung mit einer Fläche unter der Kurve von 0,74 für die Entropie möglich.

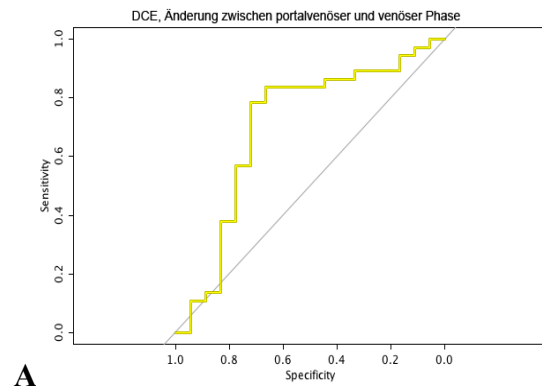


Abbildung 14 A: Gesamtkollektiv, ROC-Kurvenanalyse – Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Die Fläche unter der Kurve für die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs, zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress, betrug 0,70.

Tabelle 25 Gesamtkollektiv: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC- Kurve
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd + e + u	0,68
		sd	0,69
		e	0,69
		u	0,69
	Hepatozelluläre Phase		
		e + u	0,72
		e	0,74
		u	0,72
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös		
		Δ m	0,70

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Tabelle 26 Gesamtkollektiv: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung g von	Sequenz, Phase	Parameter	Youden -Index	Optimale r Trennwert t	Sens , (%)	Spez , (%)
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd	0,41	52,60	57,1	82,3
		e	0,35	7,30	57,1	78,0
		u	0,40	0,0074	57,1	82,9
	Hepatozelluläre Phase					
		e	0,46	7,35	53,8	91,9
		u	0,41	0,0080	46,2	94,6
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös	Δ m	0,50	3,10	78,4	72,2

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.1.4.2 mRECIST Kriterien

Für die Beurteilung mit den mRECIST Kriterien sind die jeweiligen ROC-Kurven in den Abbildungen 15 A und B sowie 16 A dargestellt. Die Flächen unter den Kurven zeigt Tabelle 27. Die Youden-Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 28 dargestellt.

Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Remission betrug die Fläche unter der Kurve für die Entropie in der hepatozellulären Phase 0,68 und für die Änderung der Standardabweichung zwischen arterieller und portalvenöser Phase des DCE-MRTs 0,69.

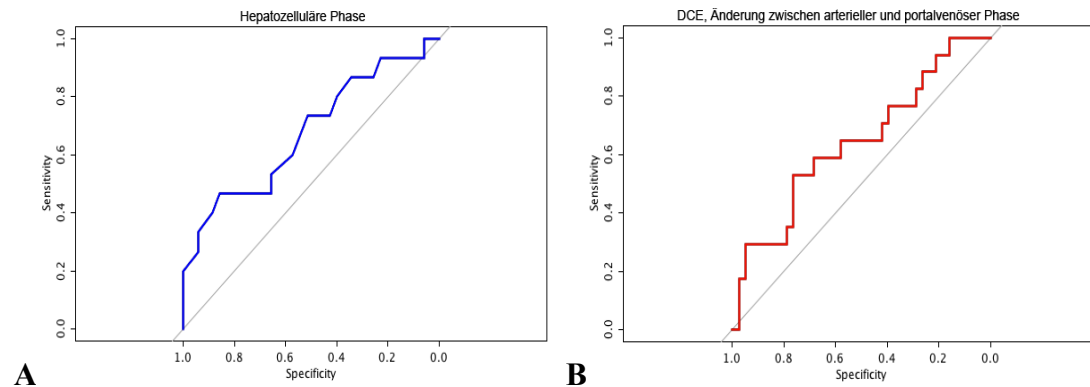


Abbildung 15 A und B: Gesamtkollektiv, ROC-Kurvenanalyse – Remission (mRECIST)

A: Hepatozelluläre Phase; **B:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase

Farben: Blau=Entropie, Rot=Standardabweichung

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

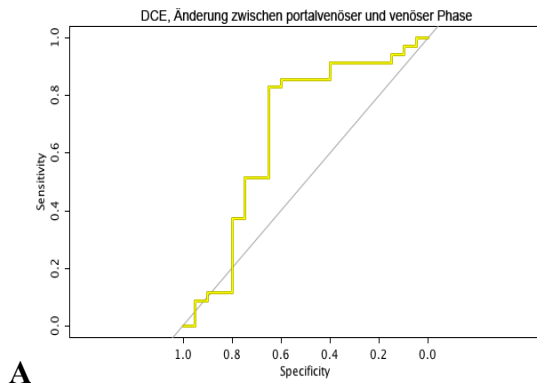


Abbildung 16 A: Gesamtkollektiv, ROC-Kurvenanalyse –Progress (mRECIST)

A: DCE, Änderung zwischen portvenöser und venöser Phase

Farben: Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Im DCE-MRT betrug die Fläche unter der Kurve für die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase 0,67.

Tabelle 27 Gesamtkollektiv: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC- Kurve
PR und SD/PD	Hepatozelluläre Phase	e	0,68
	DCE, arteriell und portalvenös	Δ sd	0,69
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös	Δ m	0,67

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); e, Entropy (engl. Entropie); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); m, Mean (engl. Mittelwert)

Tabelle 28 Gesamtkollektiv: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Youden-Index	Optimale Trennwert	Sens, (%)	Spez, (%)
PR und SD/PD	Hepatozelluläre Phase DCE, arteriell und portalvenös	e Δ sd	0,32 0,36	7,30 6,80	46,7 88,2	85,7 47,4
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös	Δ m	0,48	3,10	82,9	65,0

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); e, Entropy (engl. Entropie); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.1.5 ROC-Kurvenvergleich (Gesamtkollektiv)

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse des ROC-Kurvenvergleichs mit der DeLong Methode für die RECIST 1.1 Kriterien dargestellt. Die Ergebnisse ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der Texturparameter einer Sequenz.

Tabelle 29 Gesamtkollektiv: ROC-Kurvenvergleich nach DeLong Methode – Ergebnisse (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	ROC-Kurve 1	ROC-Kurve 2	p-Wert
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd + e + u	sd	0,5884
		sd + e + u	e	0,9385
		sd + e + u	u	0,9336
		sd	e	0,8561
		sd	u	0,8988
		e	u	0,9494
	Hepatozelluläre Phase	e + u	e	0,4988
		e + u	u	0,9188
		e	u	0,5234

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Regress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.1.6 Überlebenszeitanalyse (Gesamtkollektiv)

Das berechnete mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier betrug 18,04 Monate mit einer Spanne von 6,41 bis 88,38 Monaten. In Tabelle 30 sind die Ergebnisse und in den Abbildungen 17 und 18 die Kaplan-Meier Kurven, jeweils unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen für die RECIST 1.1 und die mRECIST Kriterien, dargestellt.

Tabelle 30 Gesamtkollektiv: Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Kategorie	Median (m)	Konfidenzintervall (m)		1. Quartil (m)	3. Quartil (m)
		Untergrenze	Obergrenze		
RECIST					
1.1					
PR (n=14)	20,78	8,02	88,38	18,59	44,85
SD (n=30)	15,06	6,41	58,58	11,38	21,21
PD (n=11)	12,71	7,13	25,49	9,15	16,13
mRECIST					
PR (n=17)	21,65	11,40	88,38	18,27	46,52
SD (n=33)	13,24	6,41	43,63	9,82	20,07
PD (n=5)	13,93	7,13	18,33	12,71	15,25
Gesamt (n=55)	18,04	6,41	88,38	11,71	21,73

Abkürzungen: m, Monate; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); n, Anzahl; SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

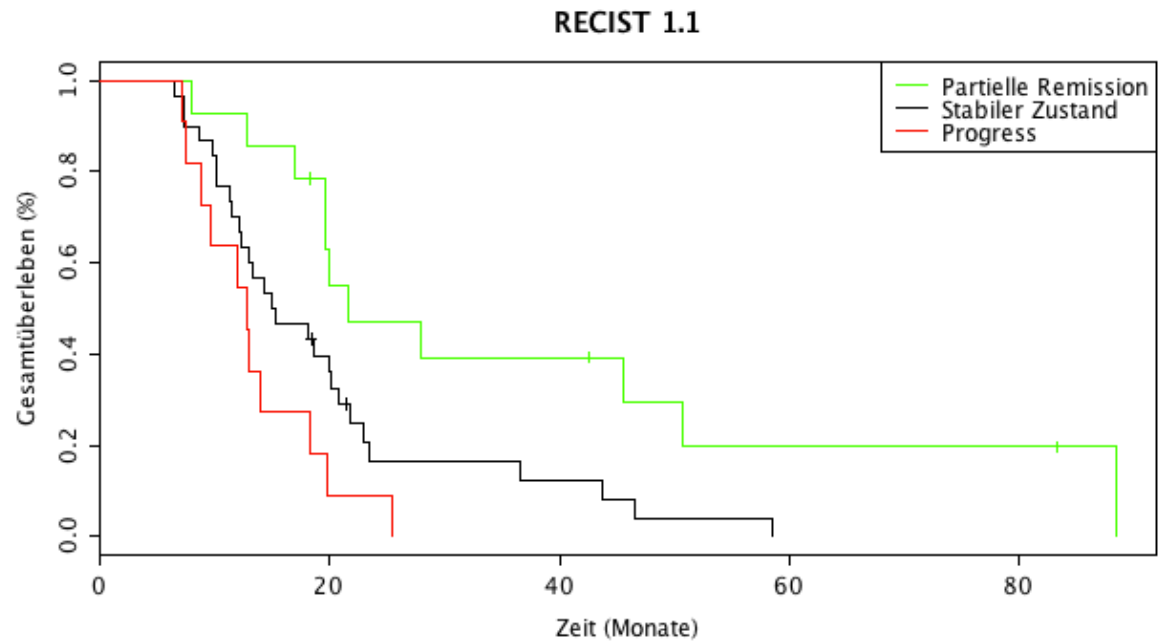


Abbildung 17: Gesamtkollektiv, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Fälle mit einer Remission (n=14) 20,78 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=30) 15,06 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=11) 12,71 Monate. Der LogRank Test zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des besten Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 ($p=0,00276$).

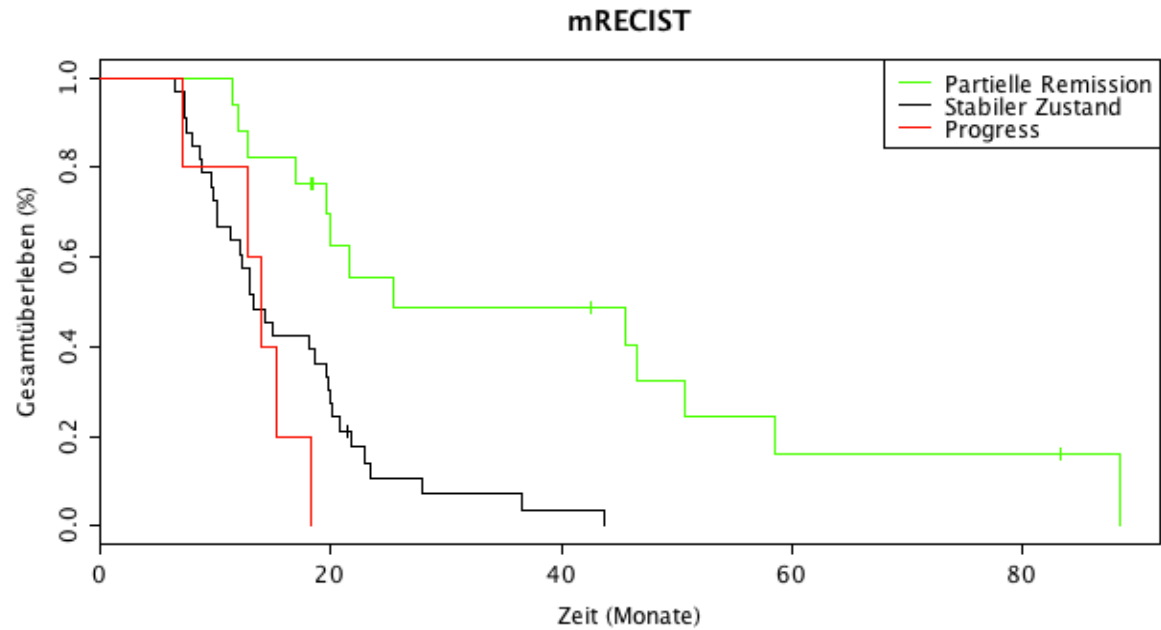


Abbildung 18: Gesamtkollektiv, Gesamtüberleben der Kategorien der mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Für die Fälle mit einer Remission ($n=17$) betrug das mediane Gesamtüberleben 21,65 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=33$) 13,24 Monate und für die Fälle mit einem Progress ($n=5$) 13,93 Monate. Mit dem LogRank Test konnte ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kategorien des besten Gesamtansprechens nach mRECIST nachgewiesen werden ($p=0,000251$).

9.1.7 Cox-Regressionsanalyse (Gesamtkollektiv)

Mit der Cox-Regression testeten wir die Texturparameter und die Änderungen der Texturparameter im DCE-MRT zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung auf eine Korrelation mit der TTP und dem Gesamtüberleben. Die mediane TTP (mTTP) berechneten wir nach Kaplan-Meier. Die mTTP nach RECIST 1.1 betrug 6,3 Monate und nach mRECIST 6,4 Monate. Aufgrund der Vielzahl an Ergebnissen sind in den folgenden Kapiteln nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 85-87 im Anhang 2.

9.1.7.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)**Tabelle 31 Gesamtkollektiv: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)**

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, portalvenös					
und venös	Δ e	0,0396	7,443	1,1	50,37
DCE, arteriell					
und venös	Δ e	0,0469	3,266	1,017	10,49

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ, Delta (gr. Differenz); e, Entropy (engl. Entropie)

Die Entropieänderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 7,443 (1,1-50,37) (p=0,0396) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP auf. Die Hazard-Ratio von 7,443 bedeutet, dass das Risiko eines Progresses bei einem Anstieg der Entropieänderung um eine Einheit 7,443-fach (um 644,3 %) erhöht war. Die Entropieänderung zwischen der arteriellen und venösen Phase des DCE-MRTs zeigte mit einer Hazard-Ratio (KI) von 3,266 (1,017-10,49) (p=0,0469) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Das Risiko eines Progresses bei einem Anstieg der Entropieänderung um eine Einheit war hier 3,226-fach (um 226,6 %) erhöht.

9.1.7.2 TTP (mRECIST Kriterien)**Tabelle 32 Gesamtkollektiv: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)**

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell:					
mRECIST Markierung	m	0,0283	1,009	1,001	1,016
	k	0,0298	1,605	1,047	2,459
DCE, portalvenös					
und venös	Δ e	0,00679	19,5	2,27	167,5

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); m, Mean (engl. Mittelwert); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); e, Entropy (engl. Entropie)

Der Mittelwert und die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zeigten mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 1,009 (1,001-1,016) ($p=0,0283$) und von 1,605 (1,047-2,498) ($p=0,0298$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Bei einem Anstieg des Mittelwertes um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 1,009-fach (um 0,9 %) erhöht. Stieg die Wölbung um eine Einheit, war das Risiko eines Progresses 1,605-fach (um 60,5 %) erhöht. Die Entropieänderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs war mit einer Hazard-Ratio (KI) von 19,5 (2,27-167,5) ($p=0,00679$) signifikant. Bei einem Anstieg der Entropieänderung um den Wert eins war das Risiko eines Progresses 19,5-fach (um 1850 %) erhöht.

9.1.7.3 Gesamtüberleben

Kein Texturparameter der Ausgangsuntersuchung wies einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs auf.

9.2 Analytische Ergebnisse (Primäre Lebertumoren)

9.2.1 Mann-Whitney-U-Test (Primäre Lebertumoren)

In den folgenden Kapiteln sind nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Tests, im Anhang 2 in Tabelle 88-91.

9.2.1.1 RECIST 1.1 Kriterien

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten 2 (13,3 %) Fälle eine Remission, im Mittel 137,0 Tage nach der TARE, und 13 (86,7 %) keine Remission. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Texturparametern der Primärtumoren von Fällen mit und ohne Remission nach RECIST 1.1.

Bei 10 (66,7 %) Fällen resultierte nach den RECIST 1.1 Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 159,8 Tage nach der TARE, und bei 5 (33,3 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 92,5 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 134,8 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 113,6 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 33a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 33b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der Primärtumoren zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach RECIST 1.1. In Abbildung 19 A-D sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 33a Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) - Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
Hepatozelluläre Phase	Standardabweichung	0,04848
	Schiefe	0,02222
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Schiefe	0,02857
	Wölbung	0,02857

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung)

Die Fälle mit einem Progress hatten in der hepatozellulären Phase eine signifikant höhere Standardabweichung und Schiefe als Fälle ohne Progress. Zudem hatten diese Fälle mit einem Progress im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) eine signifikant niedrigere Schiefe und Wölbung.

Tabelle 33b Primäre Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
Hepatozelluläre Phase	Standardabweichung,		
	Anzahl	8	4
	Median	48,90	31,83
	Mittelwert	54,06	32,66
	1. Quartil	40,60	30,09
	3. Quartil	66,31	34,40
	Minimum	31,35	25,70
	Maximum	86,55	41,40

<hr/>			
DWI, b=400 <i>s/mm²</i>	Schiefe,		
	Anzahl	8	4
	Median	0,83	-0,26
	Mittelwert	0,73	-0,26
	1. Quartil	0,55	-0,58
	3. Quartil	0,90	0,38
	Minimum	0,20	-1,10
	Maximum	1,20	0,60
	Schiefe,		
	Anzahl	4	4
	Median	-0,05	0,60
	Mittelwert	-0,03	0,60
	1. Quartil	-0,13	0,58
	3. Quartil	0,05	0,63
	Minimum	-0,20	0,50
	Maximum	0,20	0,70
Wölbung,			
Anzahl	4	4	
Median	1,98	3,10	
Mittelwert	2,06	3,23	
1. Quartil	1,78	2,93	
3. Quartil	2,26	3,40	
Minimum	1,70	2,70	
Maximum	2,60	4,00	
<hr/>			

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

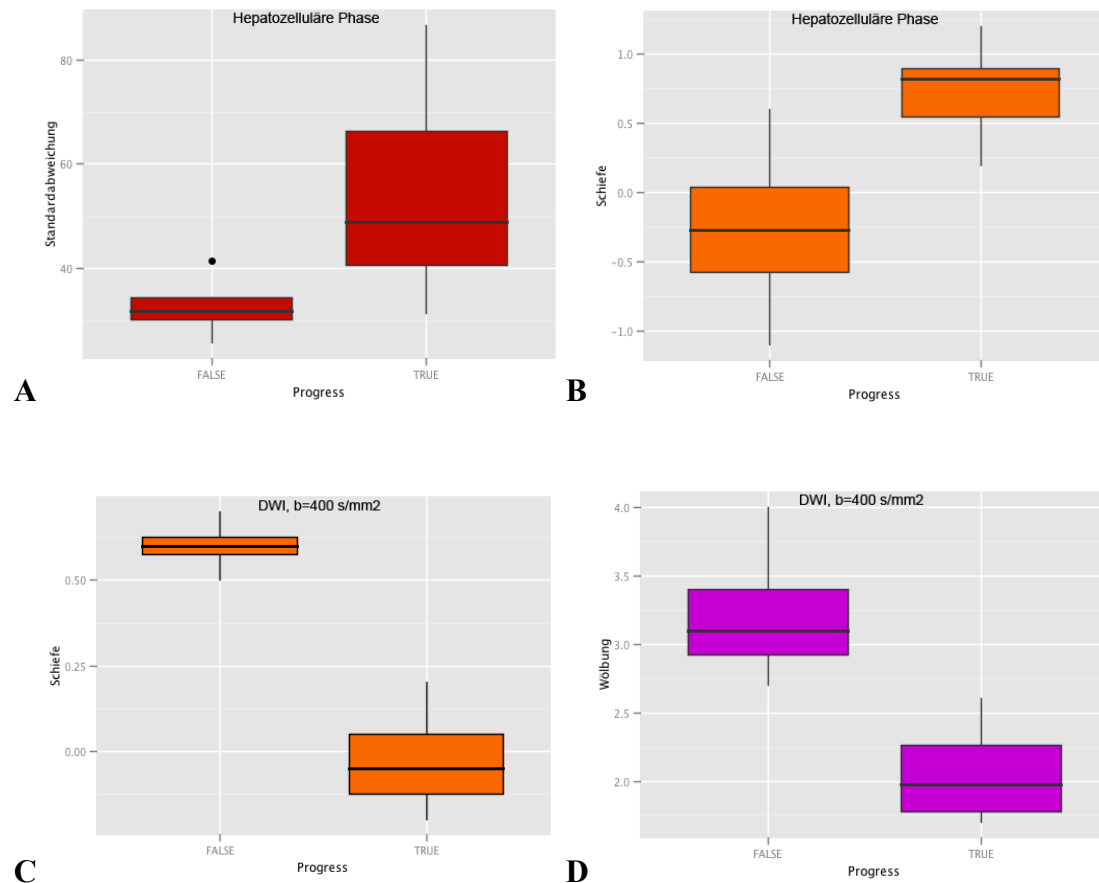


Abbildung 19 A-D: Primäre Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A,B: Hepatozelluläre Phase; **C,D:** DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$

Farben: Rot=Standardabweichung, Orange=Schiefe, Lila=Wölbung

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

9.2.1.2 mRECIST Kriterien

Nach den mRECIST Kriterien hatten 2 (13,3 %) Fälle eine Remission, im Mittel 176,5 Tage nach der TARE, und 13 (86,7 %) Fälle keine. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Texturparametern der Primärtumoren von Fällen mit und ohne Remission nach mRECIST festgestellt werden.

Bei 9 (60,0 %) Fällen resultierte nach den mRECIST Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 182,6 Tage nach der TARE, und bei 6 (40,0 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 95,8 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 124,8 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 109,2 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 34a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 34b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Texturparameter der Primärtumoren zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach mRECIST. In Abbildung 20 A-E sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 34a Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, portalvenös	Standardabweichung	0,01938
DCE, venös	Standardabweichung	0,01758
Hepatozelluläre Phase	Standardabweichung	0,04848
	Schiefe	0,008081
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Schiefe	0,02857

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

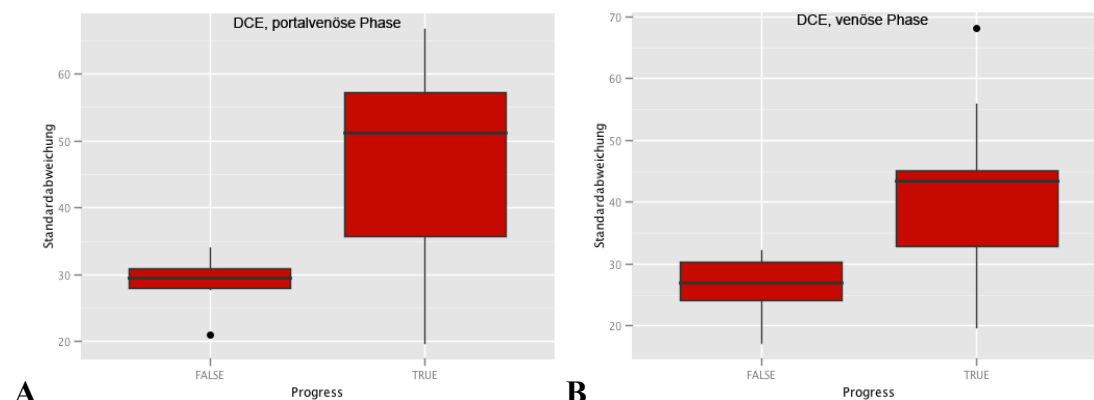
Fälle, die einen Progress zeigten, hatten in der portalvenösen und in der venösen Phase des DCE-MRTs eine signifikant höhere Standardabweichung als Fälle ohne Progress. In der hepatozellulären Phase war, bei Fällen mit einem Progress, die Standardabweichung und die Schiefe signifikant höher. Im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) war die Schiefe bei Fällen mit Progress signifikant niedriger.

Tabelle 34b Primäre Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, portalvenös	Standardabweichung,		
	Anzahl	9	6
	Median	51,25	29,48
	Mittelwert	45,81	28,82
	1. Quartil	35,65	28,03
	3. Quartil	57,30	30,93
	Minimum	19,75	21,00
	Maximum	66,65	34,00
DCE, venös	Standardabweichung,		
	Anzahl	9	6
	Median	43,45	26,98
	Mittelwert	41,69	26,31
	1. Quartil	32,90	24,04
	3. Quartil	45,15	30,33
	Minimum	19,75	17,20
	Maximum	68,10	32,20
Hepatozelluläre Phase	Standardabweichung,		
	Anzahl	8	4
	Median	47,23	31,83
	Mittelwert	51,58	32,66
	1. Quartil	40,60	30,09
	3. Quartil	58,96	34,40
	Minimum	28,95	25,70
	Maximum	82,25	41,30
	Schiefe,		
	Anzahl	8	4
	Median	0,85	-0,28

	Mittelwert	0,79	-0,26
	1. Quartil	0,75	-0,58
	3. Quartil	0,91	0,04
	Minimum	0,20	-1,10
	Maximum	1,20	0,60
DWI, b=400 s/mm ²	Schiefe,		
	Anzahl	4	4
	Median	0,10	0,60
	Mittelwert	-0,04	0,60
	1. Quartil	-0,14	0,58
	3. Quartil	0,20	0,63
	Minimum	-0,55	0,50
	Maximum	0,20	0,70

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)



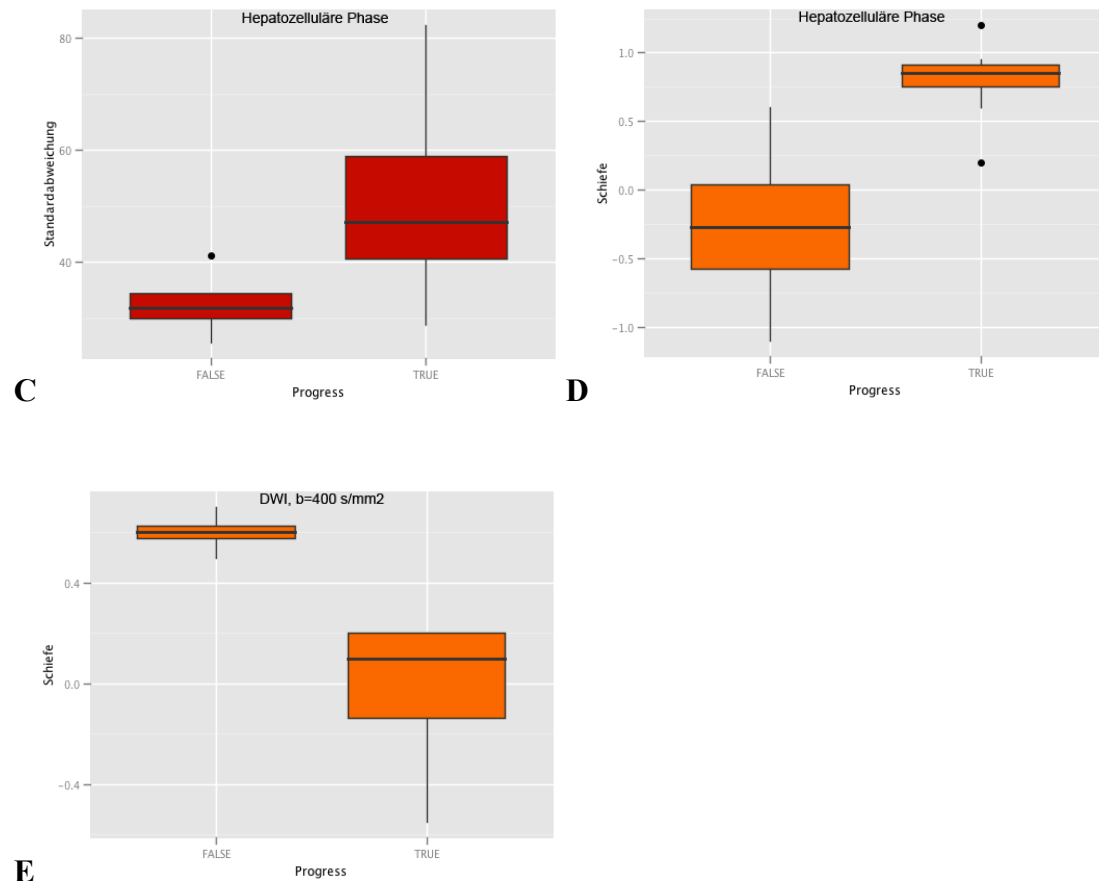


Abbildung 20 A-E: Primäre Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: DCE, portalvenöse Phase; **B:** DCE, venöse Phase; **C,D:** Hepatozelluläre Phase; **E:** DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$

Farben: Rot=Standardabweichung, Orange= Schiefe

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

9.2.2 Logistische Regression und ROC-Kurvenanalyse (Primäre Lebertumoren)

Die einfache und multiple Regressionsanalyse sowie die ROC-Analyse setzen eine Fallzahl von 10 Fällen pro Ereignis voraus, weshalb diese Analysen und der nachfolgende ROC-Kurvenvergleich nicht für die primären Lebertumoren möglich waren [48].

9.2.3 Überlebenszeitanalyse (Primäre Lebertumoren)

Das berechnete mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier betrug für die Fälle mit Primärtumoren 18,04 Monate mit einer Spanne von 8,02 bis 27,99 Monaten. Die Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse und die Abbildungen 21 und 22 die Kaplan-Meier Kurven, jeweils unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen für die RECIST 1.1 und die mRECIST Kriterien.

Tabelle 35 Primäre Lebertumoren: Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Kategorie	Median (m)	Konfidenzintervall (m)		1. Quartil (m)	3. Quartil (m)
		Untergrenze	Obergrenze		
RECIST					
1.1					
PR (n=2)	18,00	8,02	27,99	13,01	23,00
SD (n=10)	19,17	10,18	23,43	15,94	21,38
PD (n=3)	12,71	12,02	13,93	12,37	13,32
mRECIST					
PR (n=2)	15,20	12,02	18,37	13,61	16,78
SD (n=10)	20,02	8,02	27,99	15,20	22,68
PD (n=3)	13,93	12,71	15,25	13,32	14,59
Gesamt (n=15)	18,04	8,02	27,99	13,32	20,95

Abkürzungen: m, Monate; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); n, Anzahl; SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

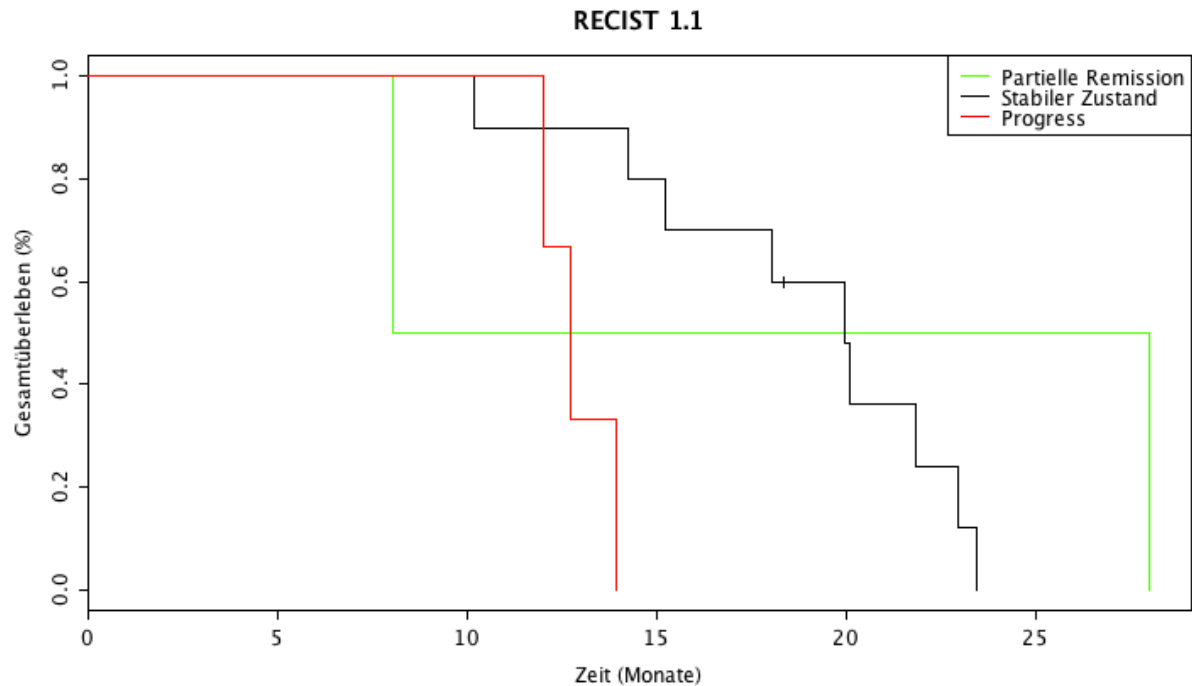


Abbildung 21: Primäre Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Fälle mit einer Remission (n=2) 18,00 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=10) 19,17 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=3) 12,71 Monate. Der LogRank Test zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des besten Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 ($p=0,0358$).

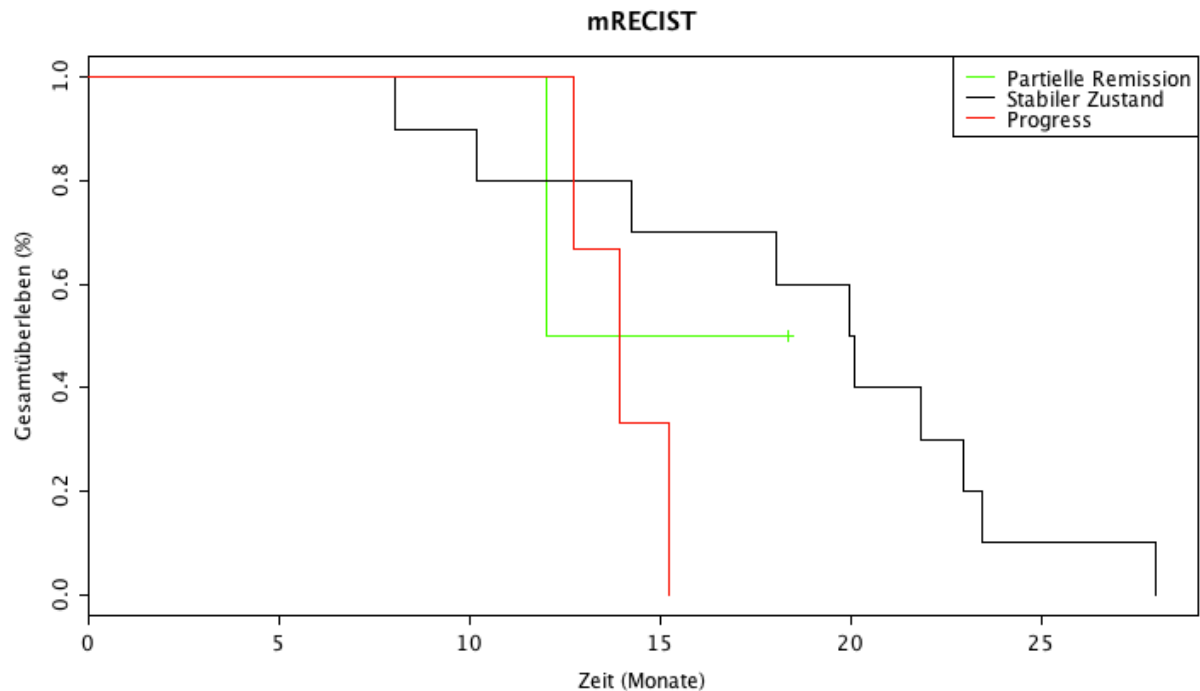


Abbildung 22: Primäre Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Für die Fälle mit einer Remission (n=2) betrug das mediane Gesamtüberleben 15,20 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=10) 20,02 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=3) 13,93 Monate. Mit dem LogRank Test konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kategorien des besten Gesamtansprechens nach mRECIST nachgewiesen werden (p=0,227).

9.2.4 Cox-Regressionsanalyse (Primäre Lebertumoren)

Die signifikanten Ergebnisse sind unter 9.2.4.1 – 9.2.4.3 dargestellt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 92-94 im Anhang 2.

9.2.4.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)

Bei den Fällen mit primären Lebertumoren betrug die mTTP nach RECIST 1.1 6,3 Monate.

Tabelle 36 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DWI, $b=50 \text{ s/mm}^2$	sd	0,0327	1,149	1,012	1,306

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung)

Die Standardabweichung im DWI-MRT ($b=50 \text{ s/mm}^2$) in der Ausgangsuntersuchung wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 1,149 (1,012-1,306) ($p=0,0327$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP auf. Bei einem Anstieg der Standardabweichung um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 1,149-fach (um 14,9 %) erhöht.

9.2.4.2 TTP (mRECIST Kriterien)

Bei den Fällen mit primären Lebertumoren betrug die mTTP nach mRECIST 6,3 Monate.

Tabelle 37 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell:					
mRECIST					
Markierung	m	0,0203	1,024	1,004	1,045

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); m, Mean (engl. Mittelwert)

Der Mittelwert der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs in der Ausgangsuntersuchung zeigte mit einer Hazard-Ratio (KI) von 1,024 (1,004-1,045) ($p=0,0203$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Das Risiko eines Progresses war bei einem Anstieg des Mittelwertes um eine Einheit 1,024-fach (um 2,4 %) erhöht.

9.2.4.3 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Fälle mit Primärtumoren betrug 18,04 Monate.

Tabelle 38 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Hepatozelluläre					
Phase	m	0,0405	0,9875	0,9756	0,9995

Abkürzungen: TP, Texturparameter; m, Mean (engl. Mittelwert)

Der Mittelwert in der hepatozellulären Phase der Ausgangsuntersuchung wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 0,9875 (0,9756-0,9995) ($p=0,0405$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf. Das Sterberisiko war bei einem Anstieg des Mittelwertes um eine Einheit 0,9875-fach (um 1,25 % erniedrigt).

9.3 Analytische Ergebnisse (Lebermetastasen)

9.3.1 Mann-Whitney-U-Test (Lebermetastasen)

In den folgenden Kapiteln sind nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Tests, im Anhang 2 in Tabelle 95-98.

9.3.1.1 RECIST 1.1 Kriterien

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten 12 (30,0 %) Fälle eine Remission, im Mittel 145,8 Tage nach der TARE, und 28 (70,0 %) Fälle keine. Tabelle 39a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 39b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der Lebermetastasen zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach RECIST 1.1. In Abbildung 23 A-D sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 39a Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell	Standardabweichung	0,02911
	Uniformität	0,0445
Hepatozelluläre Phase	Entropie	0,02553
	Uniformität	0,03548

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei Fällen mit Remission war in der arteriellen Phase des DCE-MRTs die Standardabweichung signifikant höher und die Uniformität signifikant niedriger als bei Fällen ohne Remission. In der hepatozellulären Phase war bei Fällen mit Remission die Entropie signifikant höher und die Uniformität ebenfalls signifikant niedriger.

Tabelle 39b Lebermetastasen: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
DCE, arteriell	Standardabweichung,		
	Anzahl	12	28
	Median	53,40	34,03
	Mittelwert	54,91	38,89
	1. Quartil	43,18	27,41
	3. Quartil	63,61	50,35
	Minimum	19,85	16,20
	Maximum	111,15	78,55
	Uniformität,		
	Anzahl	12	28
	Median	0,0071	0,0106
	Mittelwert	0,0083	0,0110
	1. Quartil	0,0058	0,0075
	3. Quartil	0,0099	0,0131
	Minimum	0,0045	0,0050
	Maximum	0,0158	0,0272
	Hepatozelluläre		
	Phase		
	Entropie,		
	Anzahl	11	25
	Median	7,35	6,85
	Mittelwert	7,27	6,87
	1. Quartil	6,90	6,60
	3. Quartil	7,60	7,15
	Minimum	6,50	6,25
	Maximum	8,05	7,50
	Uniformität,		
	Anzahl	11	25
	Median	0,0081	0,0106

Mittelwert	0,0087	0,0111
1. Quartil	0,0070	0,0087
3. Quartil	0,0104	0,0133
Minimum	0,0047	0,0070
Maximum	0,0139	0,0183

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

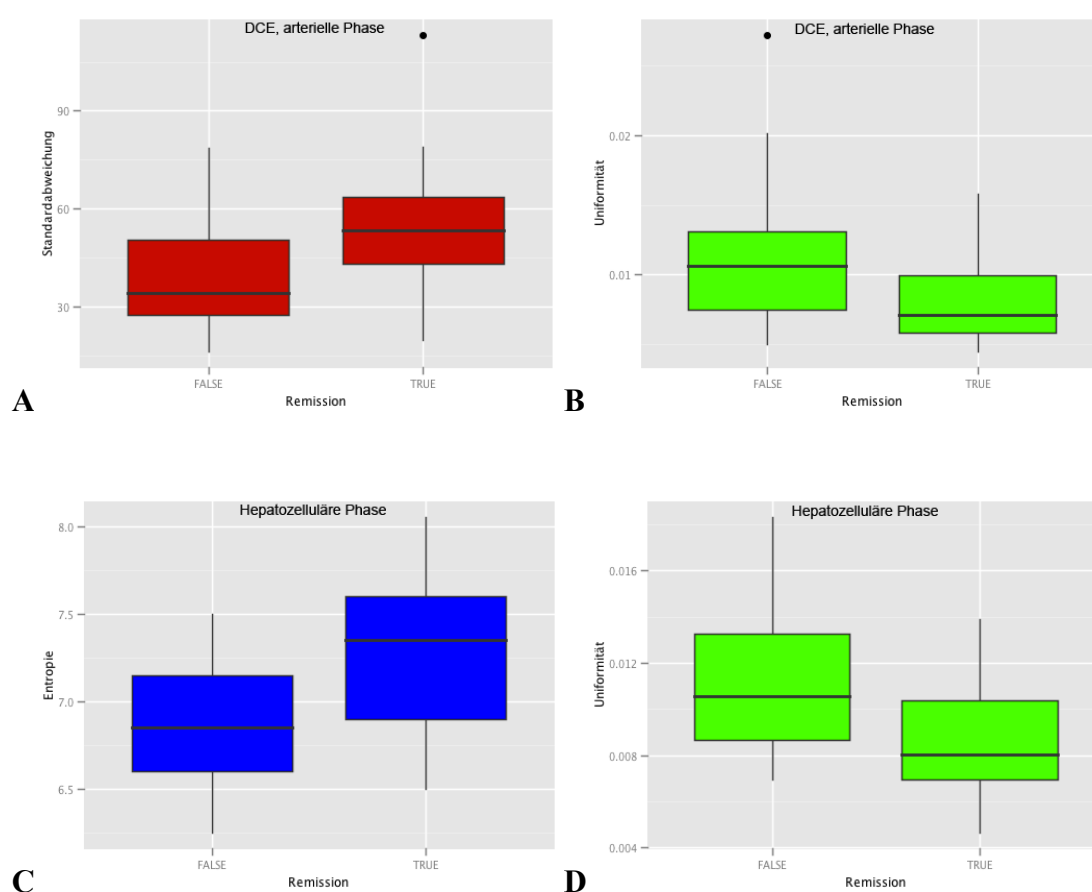


Abbildung 23 A-D: Lebermetastasen, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (RECIST 1.1)

A,B: DCE, arterielle Phase; **C,D:** Hepatozelluläre Phase

Farben: Rot=Standardabweichung, Grün=Uniformität, Blau=Entropie

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei 27 (67,5 %) Fällen resultierte nach den RECIST 1.1 Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 214,6 Tage nach der TARE, und bei 13 (32,5 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 104,2 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 385,2 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 156,5 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 40a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 40b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der Lebermetastasen zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach RECIST 1.1. In Abbildung 24 A-D sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 40a Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell	Wölbung	0,00534
DCE, venös	Schiefe	0,03964
	Wölbung	0,007862
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,03377

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Fälle mit einem Progress hatten in der arteriellen Phase des DCE-MRTs eine signifikant höhere Wölbung und in der venösen Phase eine signifikant höhere Schiefe und Wölbung als Fälle ohne Progress. Die Mittelwertänderung von portalvenöser zu venöser Phase im DCE-MRT war bei Fällen mit Progress signifikant niedriger verglichen mit Fällen ohne Progress.

Tabelle 40b Lebermetastasen: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, arteriell	Wölbung,		
	Anzahl	27	12
	Median	2,95	2,33
	Mittelwert	3,18	2,49
	1. Quartil	2,60	2,18
	3. Quartil	3,90	2,69
	Minimum	1,80	1,95
	Maximum	4,80	3,40
DCE, venös	Schiefe,		
	Anzahl	27	13
	Median	0,50	0,30
	Mittelwert	0,43	0,20
	1. Quartil	0,20	0,10
	3. Quartil	0,70	0,35
	Minimum	-0,85	-0,20
	Maximum	1,45	0,65
	Wölbung,		
	Anzahl	27	13
	Median	3,00	2,45
	Mittelwert	3,08	2,45
	1. Quartil	2,50	2,25
	3. Quartil	3,35	2,80
	Minimum	2,00	1,80
	Maximum	4,70	3,05
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	27	13

Median	0,50	7,75
Mittelwert	0,28	8,60
1. Quartil	-4,60	4,40
3. Quartil	3,35	9,55
Minimum	-23,45	-24,85
Maximum	31,10	51,40

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

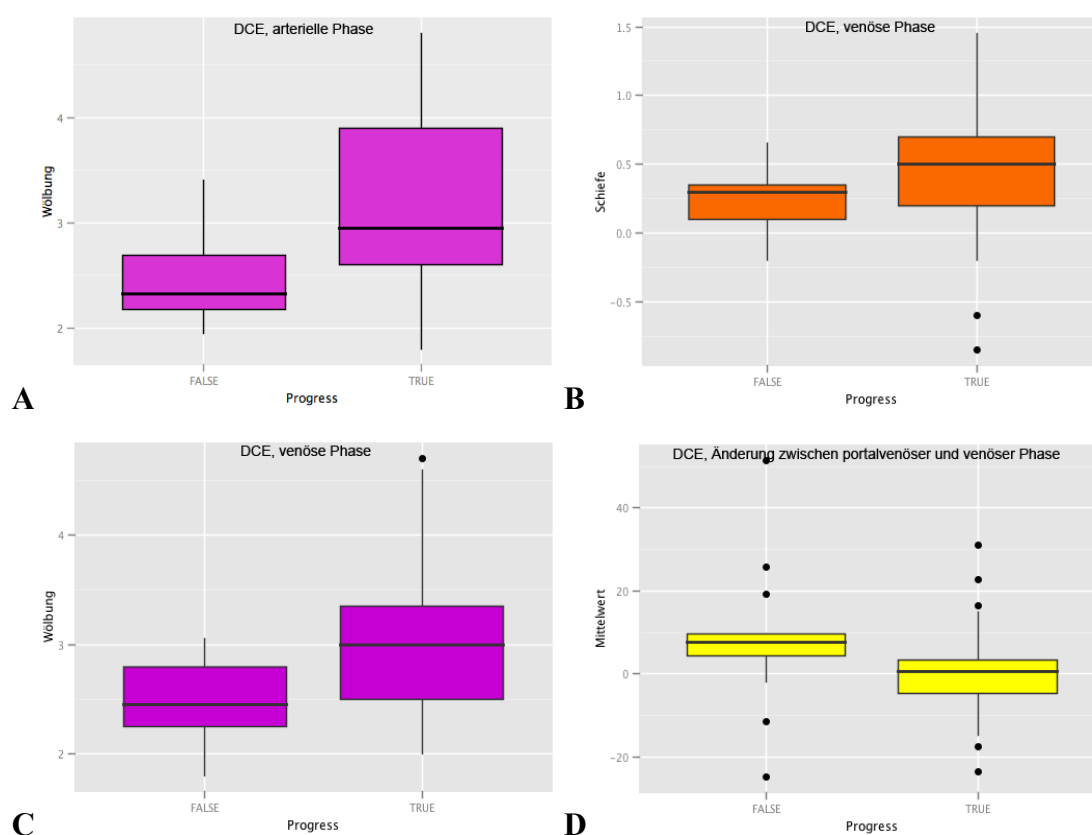


Abbildung 24 A-D: Lebermetastasen, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, arterielle Phase; **B,C:** DCE, venöse Phase; **D:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Orange=Schiefe, Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

9.3.1.2 mRECIST Kriterien

Nach den mRECIST Kriterien hatten 15 (37,5 %) Fälle eine Remission, im Mittel 138,8 Tage nach der TARE, und 25 (62,5 %) keine. Tabelle 41a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 41b die deskriptive Datenanalyse der Texturparameter der Lebermetastasen mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission nach mRECIST. In Abbildung 25 A-C sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 41a Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell:		
mRECIST Markierung	Schiefe	0,03913
DCE, arteriell		
und portalvenös	Δ Standardabweichung	0,02808
	Δ Entropie	0,03409

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Bei Fällen mit Remission war die Schiefe der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs signifikant niedriger als bei Fällen ohne Remission. Zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase des DCE-MRTs zeigte die Änderung der Standardabweichung und der Entropie signifikante Unterschiede. Fälle mit einer Remission hatten im Durchschnitt eine negative Änderung der Standardabweichung sowie der Entropie und Fälle mit Remission eine positive Änderung zwischen den Phasen.

Tabelle 41b Lebermetastasen: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
DCE, arteriell:			
mRECIST Markierung	Schiefe,		
	Anzahl	15	25
	Median	0,20	0,40
	Mittelwert	0,15	0,50
	1. Quartil	-0,28	0,25
	3. Quartil	0,40	0,80
	Minimum	-0,50	-0,45
	Maximum	1,05	1,20
DCE, arteriell			
und portalvenös	Δ Standardabweichung,		
	Anzahl	15	25
	Median	-2,50	2,80
	Mittelwert	-2,58	5,79
	1. Quartil	-5,30	-0,90
	3. Quartil	-0,25	10,0
	Minimum	-18,05	-11,85
	Maximum	8,20	37,60
	Δ Entropie,		
	Anzahl	15	25
	Median	-0,10	0,15
	Mittelwert	-0,07	0,17
	1. Quartil	-0,25	-0,05
	3. Quartil	0,15	0,30
	Minimum	-0,75	-0,35
	Maximum	0,30	0,90

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic

Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

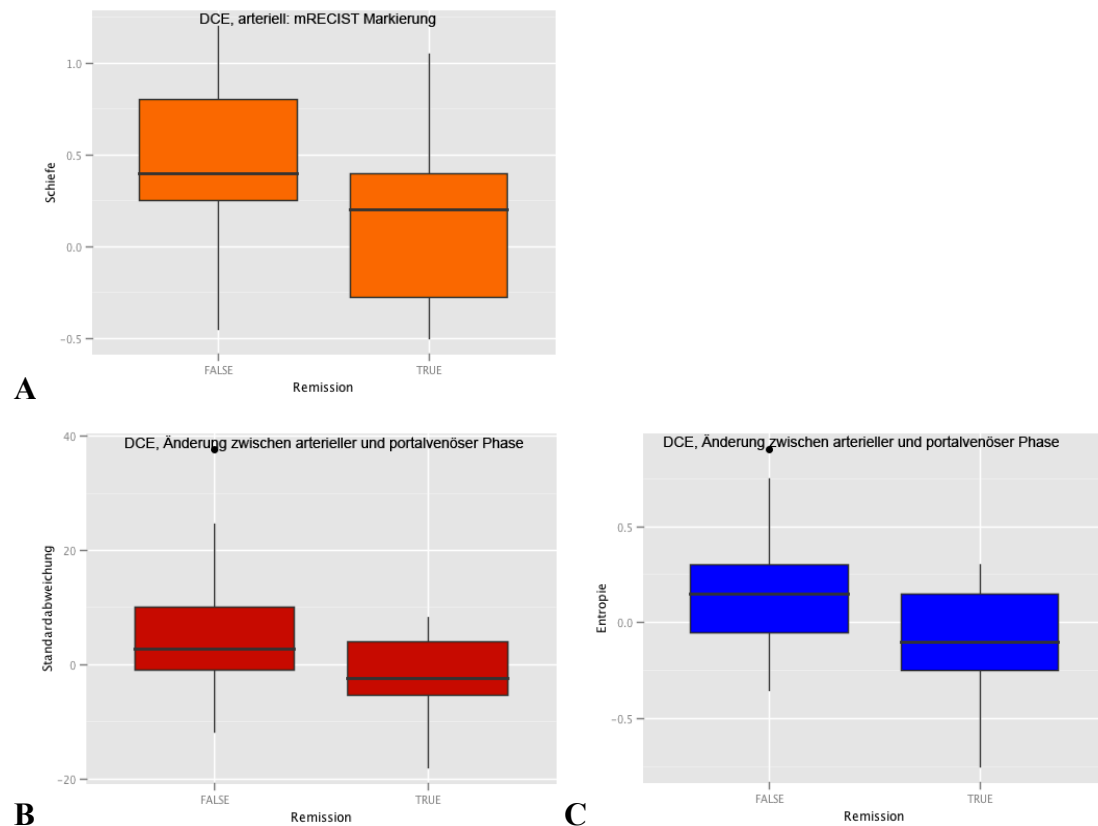


Abbildung 25 A-C: Lebermetastasen, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B,C:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase

Farben: Orange=Schiefe, Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei 26 (65,0 %) Fällen resultierte nach den mRECIST Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 274,7 Tage nach der TARE, und bei 14 (35,0 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 119,1 Tage

vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 303,6 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 111,4 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 42a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 42b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der Lebermetastasen zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach mRECIST. In Abbildung 26 A-H sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 42a Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell:		
mRECIST Markierung	Wölbung	0,03425
DCE, arteriell	Wölbung	0,02787
DCE, portalvenös	Wölbung	0,04531
DCE, venös	Wölbung	0,01141
DWI, $b=50 \text{ s/mm}^2$	Schiefe	0,00708
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,04157
	Δ Entropie	0,02043
	Δ Uniformität	0,03936

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Bei Fällen mit Progress war die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs signifikant höher als bei Fällen ohne Progress. Fälle mit einem Progress hatten in der arteriellen, portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs eine signifikant höhere Wölbung als Fälle ohne Progress. Im DWI-MRT ($b=50 \text{ s/mm}^2$) war die Schiefe bei den Fällen mit Progress signifikant höher als bei denen ohne Progress. Die Änderung des Mittelwertes, der Entropie und der Uniformität zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs zeigten

ebenfalls signifikante Unterschiede. Bei Fällen mit Progress war die Änderung des Mittelwertes niedriger, die Änderung der Entropie niedriger und die Änderung der Uniformität höher als bei Fällen ohne einen Progress.

Tabelle 42b Lebermetastasen: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST)

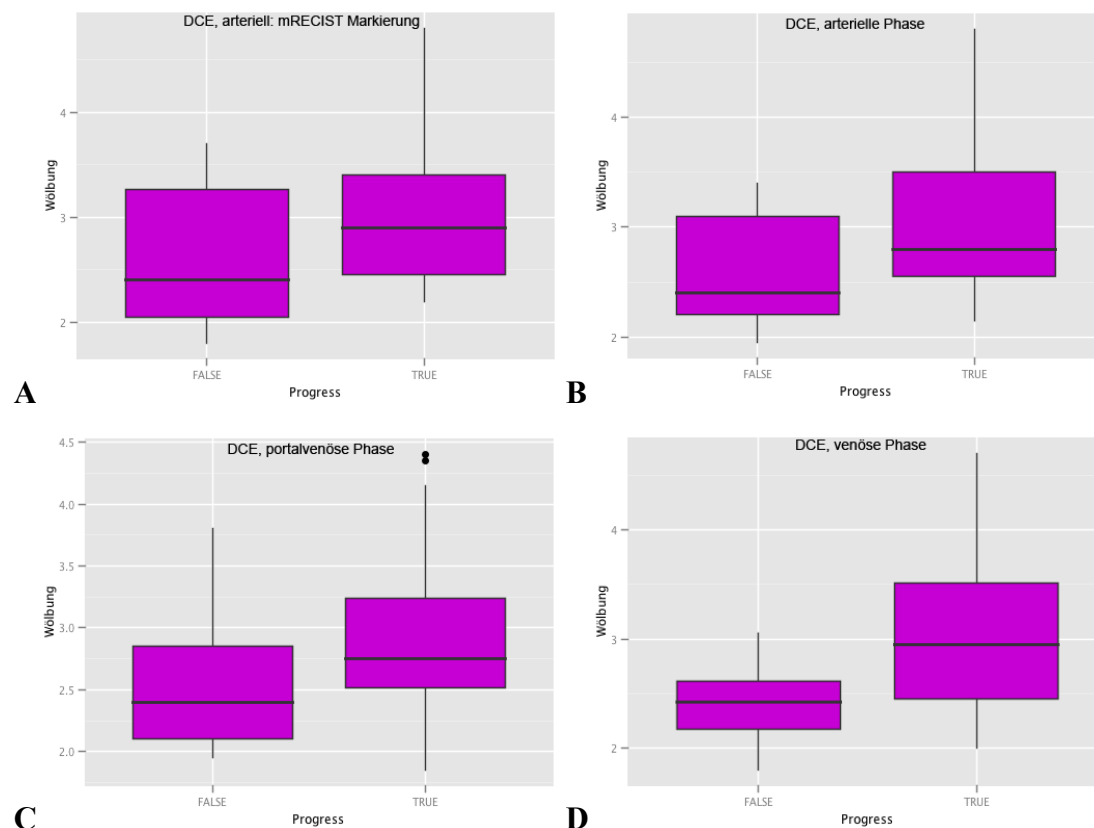
Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, arteriell:			
mRECIST Markierung	Wölbung,		
	Anzahl	25	14
	Median	2,90	2,40
	Mittelwert	3,15	2,62
	1. Quartil	2,50	2,05
	3. Quartil	3,40	3,26
	Minimum	2,20	1,80
	Maximum	4,80	3,70
DCE, arteriell	Wölbung,		
	Anzahl	25	13
	Median	2,80	2,40
	Mittelwert	3,08	2,57
	1. Quartil	2,55	2,20
	3. Quartil	3,50	3,10
	Minimum	2,15	1,95
	Maximum	4,80	3,40
DCE, portalvenös	Wölbung,		
	Anzahl	26	14
	Median	2,75	2,40
	Mittelwert	2,94	2,50
	1. Quartil	2,51	2,10
	3. Quartil	3,24	2,85
	Minimum	1,85	1,95
	Maximum	4,40	3,80

DCE, venös	Wölbung,		
	Anzahl	26	14
	Median	2,95	2,43
	Mittelwert	3,05	2,39
	1. Quartil	2,45	2,18
	3. Quartil	3,51	2,61
	Minimum	2,00	1,80
	Maximum	4,70	3,05
DWI, $b=50 \text{ s/mm}^2$	Schiefe,		
	Anzahl	22	11
	Median	0,25	-0,10
	Mittelwert	0,25	-0,20
	1. Quartil	-0,03	-0,43
	3. Quartil	0,48	0,05
	Minimum	-0,50	-1,00
	Maximum	1,45	0,30
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	26	14
	Median	1,08	7,55
	Mittelwert	1,10	7,97
	1. Quartil	-4,71	1,21
	3. Quartil	2,56	9,44
	Minimum	-14,75	-24,85
	Maximum	31,10	51,40
	Δ Entropie,		
	Anzahl	26	14
	Median	-0,10	0,03
	Mittelwert	-0,11	0,05
	1. Quartil	-0,20	-0,05
	3. Quartil	0,00	0,14
	Minimum	-0,90	-0,20
	Maximum	0,30	0,50

Δ Uniformität,

Anzahl	26	14
Median	0,00070	-0,000075
Mittelwert	0,000842	-0,000575
1. Quartil	-0,000063	-0,000837
3. Quartil	0,001438	0,000463
Minimum	-0,001900	-0,004850
Maximum	0,007200	0,001800

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)



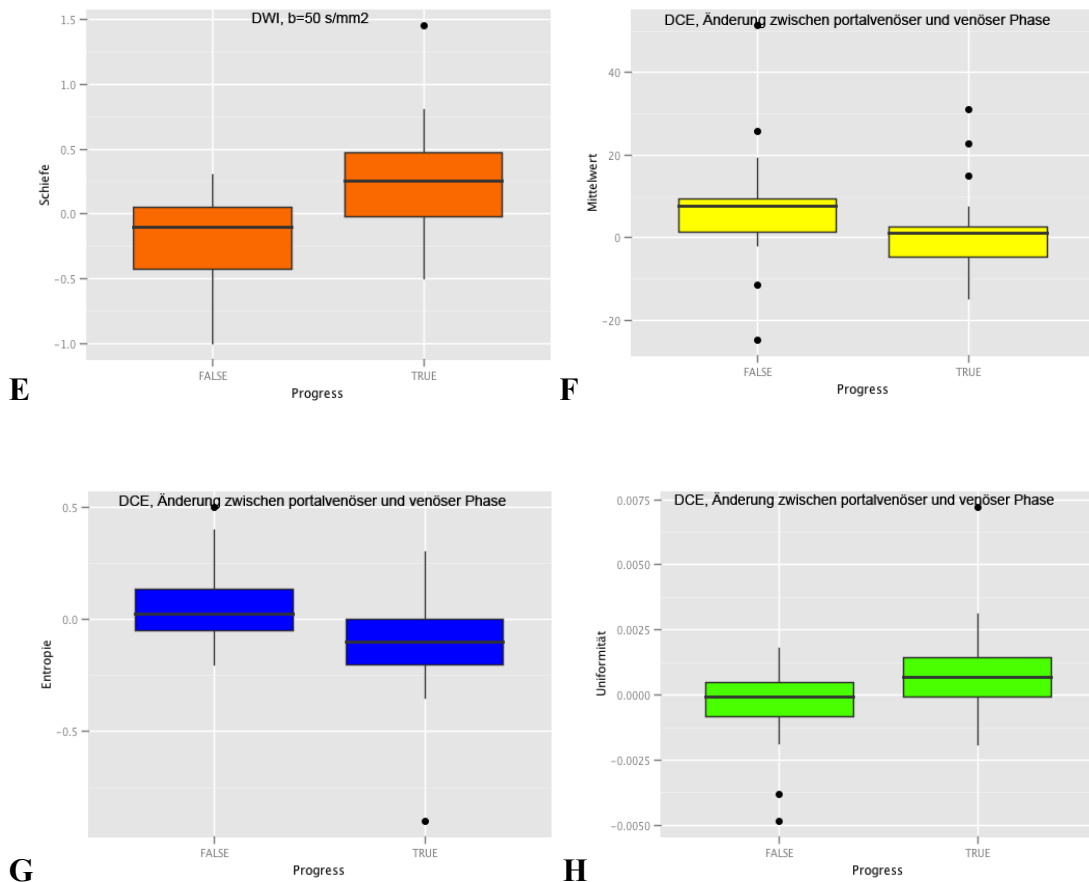


Abbildung 26 A-H: Lebermetastasen, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C:** DCE, portalvenöse Phase **D:** DCE, venöse Phase; **E:** DWI, b=50 s/mm²; **F-H:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Orange=Schiefe, Gelb=Mittelwert, Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

9.3.2 Einfache logistische Regression (Lebermetastasen)

Die Ergebnisse der einfachen logistischen Regression für die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests sind für die Beurteilung anhand der RECIST 1.1 Kriterien unter 9.3.2.1 in Tabelle 43 und anhand der mRECIST Kriterien unter 9.3.2.2 in Tabelle 44 dargestellt.

9.3.2.1 RECIST 1.1 Kriterien

Tabelle 43a Lebermetastasen: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,934	0,0072
	sd	0,045	0,0367
	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,809	0,4220
	u	-175,213	0,1010
Hepatozelluläre Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-18,543	0,0159
	e	2,509	0,0202
	<i>Achsenabschnitt α</i>	2,399	0,1256
	u	-329,449	0,0432

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie)

Bei den Lebermetastasen wiesen alle signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests im logistischen Regressionsmodell mit Ausnahme der Uniformität in der arteriellen Phase des DCE-MRTs einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf.

Tabelle 43b Lebermetastasen: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,8669	0,0497
	k	1,6823	0,0221
DCE, venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,3416	0,4190
	s	1,2140	0,1430
	<i>Achsenabschnitt α</i>	-4,5007	0,0390
	k	1,9321	0,0199
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,9070	0,0151
	Δ m	-0,0429	0,1055

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Von den signifikanten Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests für die Lebermetastasen zeigte, bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses, die Wölbung in der arteriellen und in der venösen Phase des DCE-MRTs ein signifikantes Ergebnis.

9.3.2.2 mRECIST Kriterien

Tabelle 44a Lebermetastasen: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell: mRECIST Markierung	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,0731	0,8635
	s	-1,8153	0,0299
DCE, arteriell und portalvenös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-0,3917	0,2693
	Δ sd	-0,0965	0,0297
	<i>Achsenabschnitt α</i>	-0,3725	0,2929
	Δ e	-3,0003	0,0308

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie)

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission wiesen bei den Lebermetastasen alle signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests einen signifikanten Einfluss auf.

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses wies bei den Lebermetastasen die Wölbung in der venösen Phase des DCE-MRTs, die Schiefe im DWI-MRT ($b=50 \text{ s/mm}^2$), die Änderung der Entropie und die Änderung der Uniformität zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs einen signifikanten Einfluss auf. Die restlichen Parameter wiesen keinen signifikanten Einfluss auf.

Tabelle 44b Lebermetastasen: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell: mRECIST Markierung	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,3827	0,1233
	k	1,0376	0,0574
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,8838	0,1123
	k	1,2702	0,0562
DCE, portalvenös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,7152	0,1252
	k	1,2368	0,0629
DCE, venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,8890	0,0374
	k	1,6952	0,0192
DWI, b=50 s/mm ²	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,6383	0,135
	s	3,1931	0,017
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,7910	0,0299
	Δ m	-0,0411	0,1393
	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,5047	0,1570
	Δ e	-4,1488	0,0409
	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,5447	0,1276
	Δ u	529,5904	0,0407

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.3.3 Multiple logistische Regression (Lebermetastasen)

Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests sind für die Beurteilung anhand der RECIST 1.1 Kriterien unter 9.3.3.1 in Tabelle 45 und anhand der mRECIST Kriterien unter 9.3.3.2 in Tabelle 46 dargestellt.

9.3.3.1 RECIST 1.1 Kriterien**Tabelle 45a Lebermetastasen: Multiple logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)**

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,4148	0,262
	sd	0,0504	0,175
	u	26,6665	0,864
Hepatozelluläre			
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-42,025	0,138
	e	414,620	0,368
	u	5,259	0,121

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie)

Bei der Analyse der Lebermetastasen mit der multiplen logistischen Regression zeigte lediglich die Schiefe in der venösen Phase des DCE-MRTs einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses.

Tabelle 45b Lebermetastasen: Multiple logistische Regression der Parameter für einen Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-4,3594	0,0483
	s	1,8397	0,0327
	k	0,3959	0,7133

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung)

9.3.3.2 mRECIST Kriterien

Tabelle 46a Lebermetastasen: Multiple logistische Regression der Parameter für eine Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell und portalvenös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-0,3828	0,282
	Δ sd	-0,0645	0,502
	Δ e	-1,1227	0,713

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie)

Die multiple logistische Regressionsanalyse der Lebermetastasen ergab keine Signifikanzen.

Tabelle 46b Lebermetastasen: Multiple logistische Regression der Parameter für einen Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,6909	0,0812
	Δ m	-0,034	0,2188
	Δ e	-0,045	0,9934
	Δ u	514,4968	0,4471

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.3.4 ROC–Analyse (Lebermetastasen)

9.3.4.1 RECIST 1.1 Kriterien

Abbildung 27 A und B stellt die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle der Lebermetastasen mit und ohne Remission nach RECIST 1.1 und Abbildung 28 A und B die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress nach RECIST 1.1 dar. Tabelle 47 beinhaltet die Flächen unter den Kurven. Die Youden-Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 48 dargestellt.

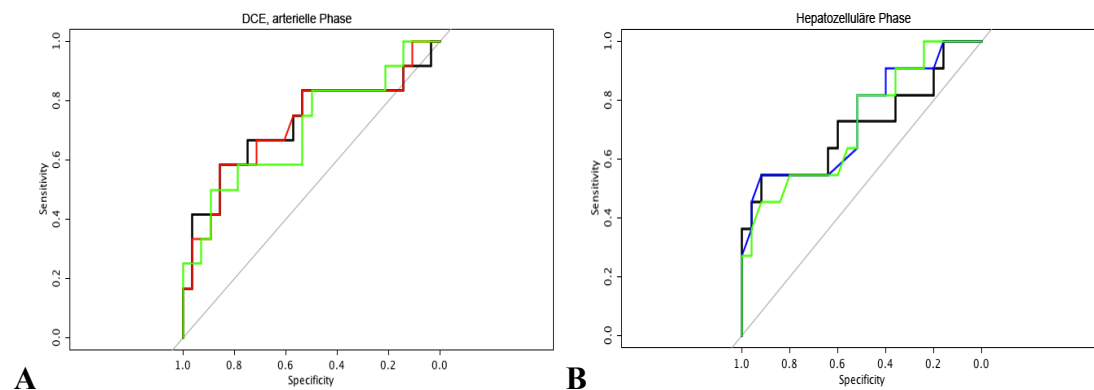


Abbildung 27: Lebermetastasen, ROC–Kurvenanalyse – Remission (RECIST 1.1)

A: DCE, arterielle Phase (schwarz=sd + u); **B:** Hepatozelluläre Phase (schwarz: e + u)

Farben: Rot=Standardabweichung, Grün=Uniformität, Blau=Entropie

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie)

In der arteriellen Phase des DCE-MRTs erhielten wir mit einer jeweiligen Fläche unter der Kurve von 0,72 für die Kombination aus Standardabweichung und Uniformität sowie für die Standardabweichung separat die beste Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Remission. In der hepatozellulären Phase gelang dies mit einer Fläche unter der Kurve von 0,74 für die Entropie.

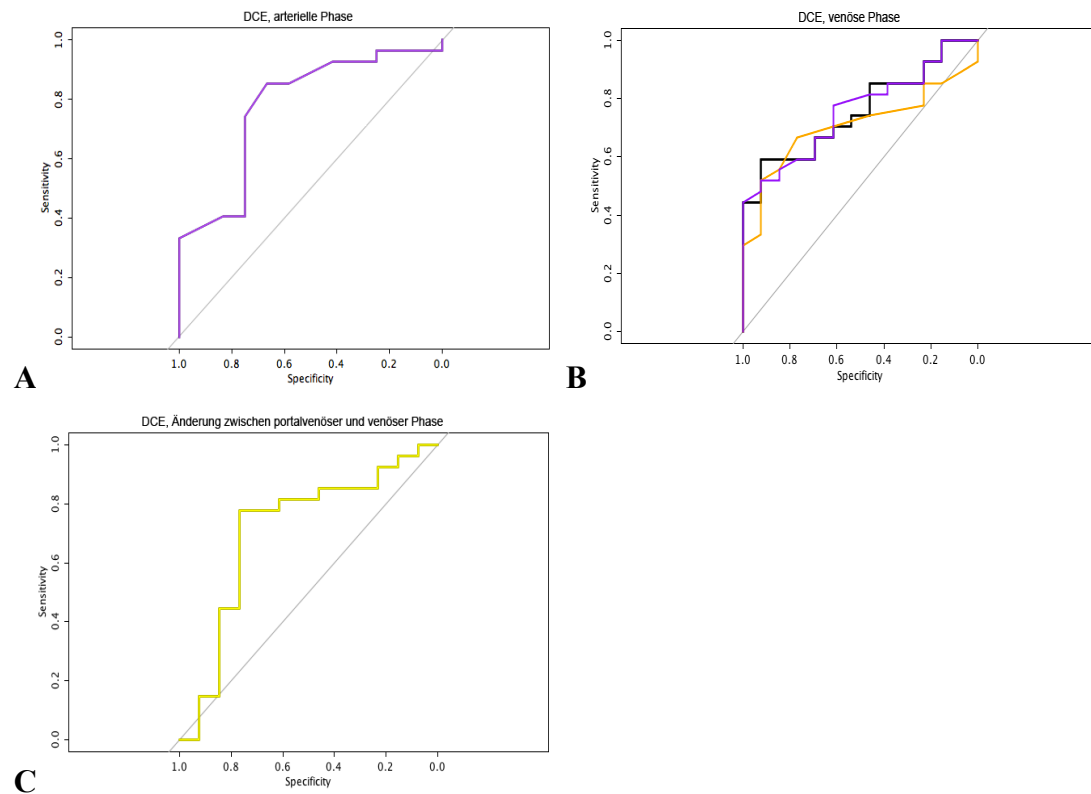


Abbildung 28: Lebermetastasen, ROC–Kurvenanalyse – Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, arterielle Phase; **B:** DCE, venöse Phase (schwarz=s + k); **C:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Orange=Schiefe, Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung)

Die Fläche unter der Kurve für die Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress betrug 0,78. Die beste Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress war in der venösen Phase mit jeweiligen Flächen unter der Kurve von 0,76 für die Kombination aus Schiefe und Wölbung sowie für die Wölbung separat möglich. Die Fläche unter der Kurve für die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress betrug 0,71.

Tabelle 47 Lebermetastasen: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC- Kurve		
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd + u	0,72		
		sd	0,72		
		u	0,70		
	Hepatozelluläre Phase	e + u	0,71		
		e	0,74		
		u	0,72		
		PD und SD/PR	DCE, arteriell	k	0,78
			DCE, venös	s + k	0,76
	s			0,71	
k	0,76				
DCE, portalvenös und venös	Δ m		0,71		

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie); k, Kurtosis (engl. Wölbung); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Tabelle 48 Lebermetastasen: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung g von	Sequenz, Phase	Paramete r	Youden -Index	Optimale r Trennwert t	Sens , (%)	Spez , (%)
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd	0,44	52,60	58,3	85,7
		u	0,39	0,0069	50,0	89,3
	Hepatozellulär e Phase	e	0,47	7,35	54,5	92,0
		u	0,37	0,0080	45,5	92,0
PD und SD/PR	DCE, arteriell	k	0,52	2,55	85,2	66,7
	DCE, venös	s	0,44	0,50	51,9	92,3
		k	0,44	3,20	44,4	100
	DCE, portalvenös und venös	Δ m	0,55	4,40	77,8	76,9

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie); k, Kurtosis (engl. Wölbung); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.3.4.2 mRECIST Kriterien

Die ROC-Kurven zur Unterscheidung des Therapieansprechens der mRECIST Kriterien sind in den Abbildungen 29 und 30 dargestellt. Abbildung 29 A und B stellt die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle der Lebermetastasen mit und ohne Remission und Abbildung 30 A-F die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress dar. Tabelle 49 zeigt die Flächen unter den Kurven. Die Youden-

Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 50 dargestellt.

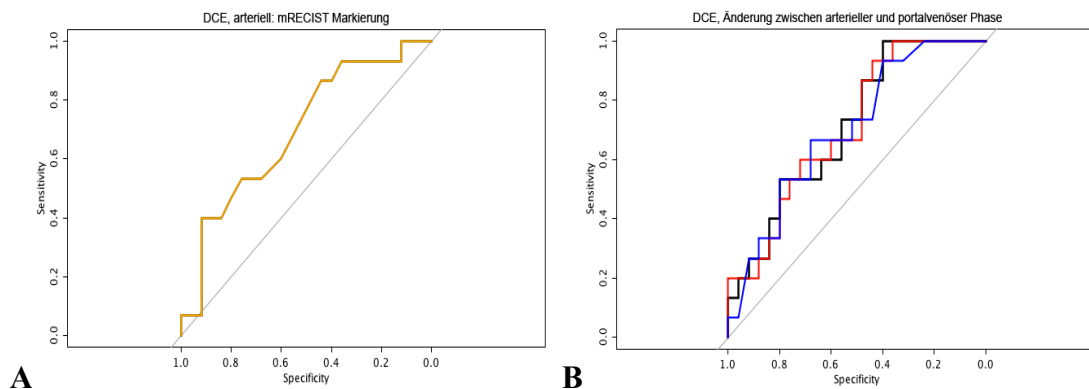


Abbildung 29: Lebermetastasen, ROC-Kurvenanalyse – Remission (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase (schwarz= Δ sd + Δ e)

Farben: Orange=Schiefe, Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie)

Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Remission betrug die Fläche unter der Kurve für die Schiefe der mRECIST Markierung in der arteriellen Phase 0,69 des DCE-MRTs. Die Fläche unter der Kurve für die Kombination der Änderung von Standardabweichung und Entropie sowie für die Änderung der Standardabweichung zwischen arterieller und portalvenöser Phase betrug 0,71.

Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress betrug die Fläche unter der Kurve für die Wölbung der mRECIST Markierung in der arteriellen Phase 0,71. Im DCE-MRT betrug die Fläche unter der Kurve für die Wölbung in der arteriellen Phase 0,72, in der portalvenösen Phase 0,70 und in der venösen Phase 0,74. Im DWI-MRT ($b=50 \text{ s/mm}^2$) betrug die Fläche unter der Kurve für die Schiefe 0,79. Die Fläche unter der Kurve für die Kombination der Änderung von Mittelwert, Entropie und Uniformität, zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs betrug 0,76.

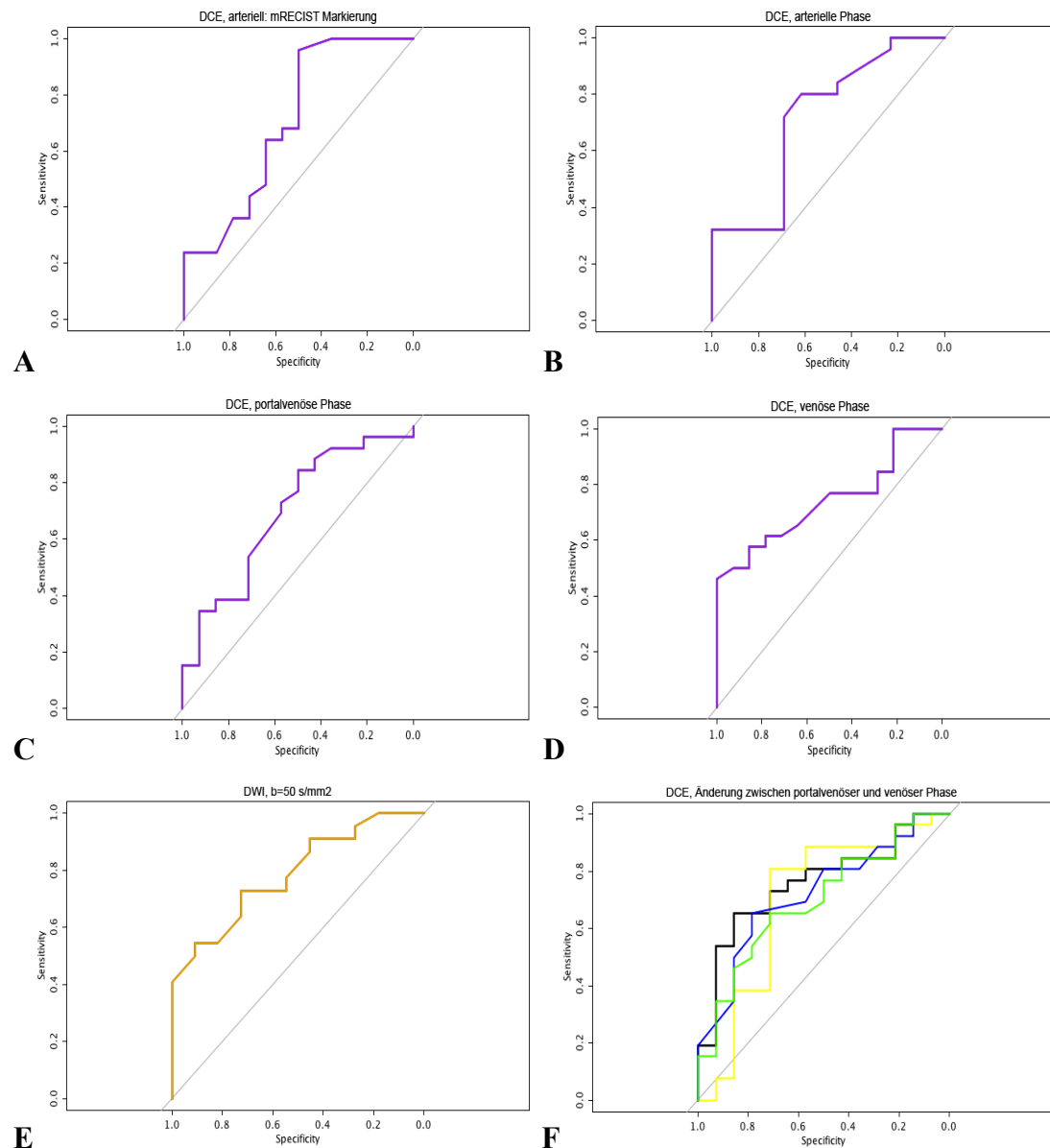


Abbildung 30: Lebermetastasen, ROC-Kurvenanalyse – Progress (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C:** DCE, portalvenöse Phase; **D:** DCE, venöse Phase; **E:** DWI, $b=50 \text{ s/mm}^2$; **F:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase (schwarz= $\Delta m + \Delta e + \Delta u$)

Farben: Lila=Wölbung, Orange=Schiefe, Gelb=Mittelwert, Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Tabelle 49 Lebermetastasen: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC-Kurve
PR und SD/PD	DCE, arteriell: mRECIST		
	Markierung	s	0,69
	DCE, arteriell		
	und portalvenös	$\Delta \text{sd} + \Delta \text{e}$	0,71
		Δsd	0,71
		Δe	0,70
PD und SD/PR	DCE, arteriell: mRECIST		
	Markierung	k	0,71
	DCE, arteriell	k	0,72
	DCE, portalvenös	k	0,70
	DCE, venös	k	0,74
	DWI, $b=50 \text{ s/mm}^2$	s	0,79
	DCE, portalvenös und	$\Delta m + \Delta e +$	
	venös	Δu	0,76
		Δm	0,70
		Δe	0,71
		Δu	0,70

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); k, Kurtosis (engl. Wölbung); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); m, Mean (engl. Mittelwert); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Tabelle 50 Lebermetastasen: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Youden- Index	Optimaler Trennwert	Sens, (%)	Spez, (%)
PR und SD/PD	DCE, arteriell: mRECIST Markierung	s	0,33	0,60	93,3	40,0
	DCE, arteriell und portalvenös	Δ sd	0,37	6,80	93,3	44,0
		Δ e	0,35	0,05	66,7	68,0
PD und SD/PR	DCE, arteriell: mRECIST Markierung	k	0,46	2,25	96,0	50,0
	DCE, arteriell DCE, portalvenös DCE, venös DWI, b=50 s/mm^2 DCE, portalvenös und venös	k	0,35	2,40	84,6	50,0
		Δ m	0,52	4,40	71,4	80,8
		Δ e	0,44	-0,05	65,4	78,6
		Δ u	0,37	0,0004	65,4	71,4

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch

Kontrastmittel verstärkt); s, Skewness (engl. Schiefe); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); k, Kurtosis (engl. Wölbung); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); m, Mean (engl. Mittelwert); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.3.5 ROC-Kurvenvergleich (Lebermetastasen)

9.3.5.1 RECIST 1.1 Kriterien

In Tabelle 51 sind die Ergebnisse des ROC-Kurvenvergleichs mit der DeLong Methode für die RECIST 1.1 Kriterien dargestellt. Es resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der Texturparameter einer Sequenz.

Tabelle 51 Lebermetastasen: ROC-Kurvenvergleich nach DeLong Methode – Ergebnisse (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	ROC-Kurve 1	ROC-Kurve 2	p-Wert
PR und SD/PD	DCE, arteriell	sd + u	sd	0,899
		sd + u	u	0,7502
		sd	u	0,7447
	Hepatozelluläre Phase	e + u	e	0,5014
		e + u	u	0,8646
		e	u	0,6319
	DCE, venös	s + k	s	0,5508
		s + k	k	0,8502
		s	k	0,5587

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Regress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); u, Uniformity (engl. Uniformität); e, Entropy (engl. Entropie); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung)

9.3.5.2 mRECIST Kriterien

Tabelle 52 stellt die Ergebnisse des ROC-Kurvenvergleichs mit der DeLong Methode für die mRECIST Kriterien dar. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der Texturparameter einer Sequenz festgestellt.

Tabelle 52 Lebermetastasen: ROC-Kurvenvergleich nach DeLong Methode – Ergebnisse (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	ROC-Kurve 1	ROC-Kurve 2	p-Wert
PR und SD/PD	DCE, arteriell und portalvenös	$\Delta \text{ sd} + \Delta \text{ e}$	$\Delta \text{ sd}$	0,8485
		$\Delta \text{ sd} + \Delta \text{ e}$	$\Delta \text{ e}$	0,6997
		$\Delta \text{ sd}$	$\Delta \text{ e}$	0,8233
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös	$\Delta \text{ m} + \Delta \text{ e} + \Delta$		
		u	$\Delta \text{ m}$	0,5025
		$\Delta \text{ m} + \Delta \text{ e} + \Delta$	$\Delta \text{ e}$	0,5465
		u		
		$\Delta \text{ m} + \Delta \text{ e} + \Delta$	$\Delta \text{ u}$	0,3600
		u		
		$\Delta \text{ m}$	$\Delta \text{ e}$	0,8517
		$\Delta \text{ m}$	$\Delta \text{ u}$	0,9922
		$\Delta \text{ e}$	$\Delta \text{ u}$	0,3966

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Regress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); m, Mean (engl. Mittelwert); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.3.6 Überlebenszeitanalyse (Lebermetastasen)

Bei den Fällen mit Lebermetastasen betrug das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier 17,64 Monate mit einer Spanne von 6,41 bis 88,38 Monaten. In Tabelle 53 sind die Ergebnisse und in den Abbildungen 31 und 32 die Kaplan-Meier Kurven, jeweils unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen für die RECIST 1.1 und die mRECIST Kriterien, dargestellt.

Tabelle 53 Lebermetastasen: Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Kategorie	Median (m)	Konfidenzintervall (m)		1. Quartil (m)	3. Quartil (m)
		Untergrenze	Obergrenze		
RECIST					
1.1					
PR (n=12)	20,78	12,71	88,38	19,23	46,86
SD (n=20)	12,60	6,41	58,58	10,00	20,91
PD (n=8)	11,27	7,13	25,49	8,41	18,69
mRECIST					
PR (n=15)	25,49	11,40	88,38	18,92	48,57
SD (n=23)	12,29	6,41	43,63	9,15	19,07
PD (n=2)	12,73	7,13	18,33	9,93	15,53
Gesamt (n=40)	17,64	6,41	88,38	11,04	22,61

Abkürzungen: m, Monate; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); n, Anzahl; SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

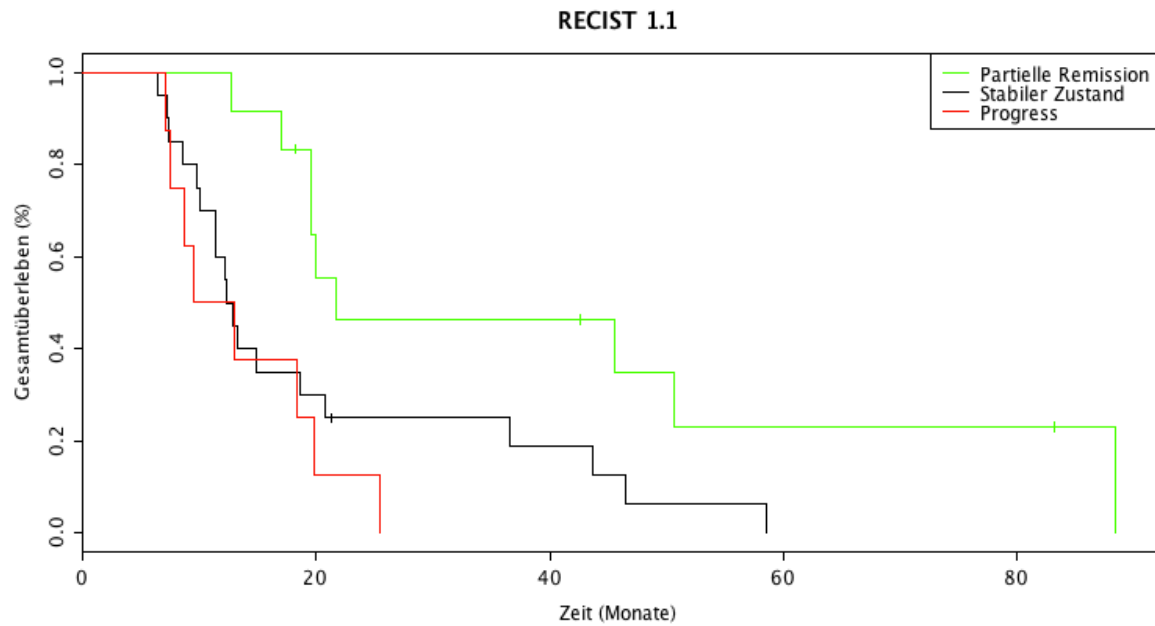


Abbildung 31: Lebermetastasen, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Fälle mit einer Remission (n=12) 20,78 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=20) 12,60 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=8) 11,27 Monate. Der LogRank Test zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des besten Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 ($p=0,00828$).

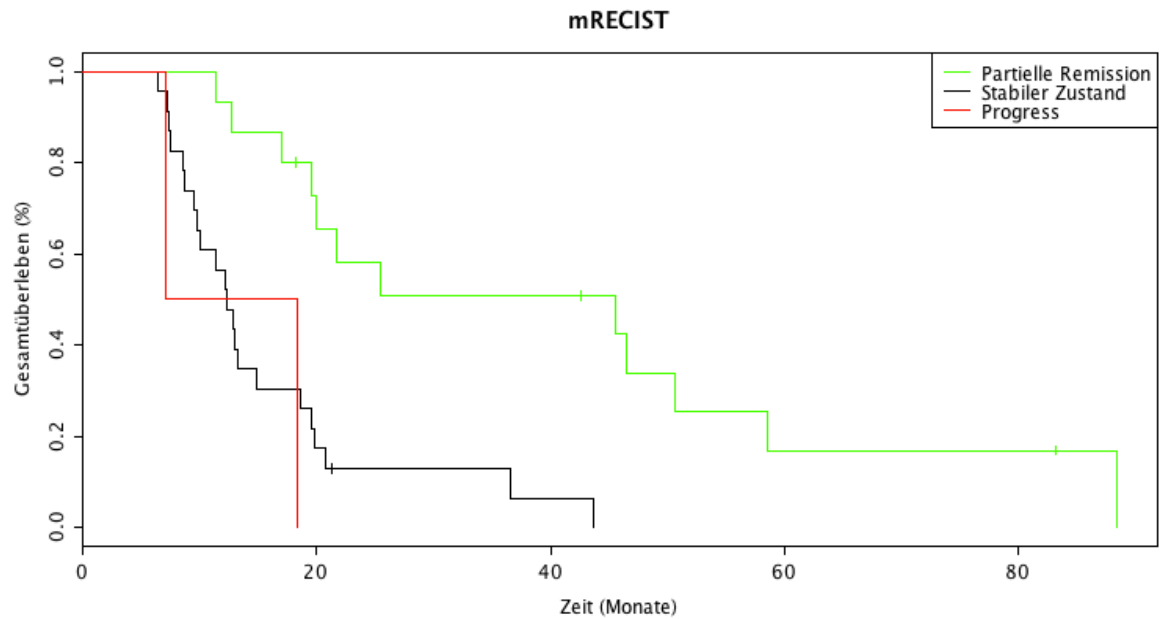


Abbildung 32: Lebermetastasen, Gesamtüberleben der Kategorien der mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Für die Fälle mit einer Remission ($n=15$) betrug das mediane Gesamtüberleben 25,49 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=23$) 12,29 Monate und für die Fälle mit einem Progress ($n=2$) 12,73 Monate. Mit dem LogRank Test konnte ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kategorien des besten Gesamtansprechens nach mRECIST nachgewiesen werden ($p=0,000304$).

9.3.7 Cox-Regressionsanalyse (Lebermetastasen)

Die signifikanten Ergebnisse sind unter 9.3.7.1 – 9.3.7.3 dargestellt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 99-101 im Anhang 2.

9.3.7.1 TTP (RECIST 1.1 Kriterien)

Bei den Fällen mit Lebermetastasen betrug die mTTP nach RECIST 1.1 6,3 Monate.

Tabelle 54 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, portalvenös	e	0,0287	0,4511	0,2211	0,9206
	u	0,0189	$5,3 \cdot 10^{42}$	$1,1 \cdot 10^7$	$2,5 \cdot 10^{78}$
DCE, venös	sd	0,0499	0,9743	0,9492	1
	e	0,0483	0,5001	0,2514	0,9948
	u	0,0473	$3,3 \cdot 10^{33}$	2,548	$4,2 \cdot 10^{66}$
Hepatozelluläre					
Phase	m	0,0404	0,9901	0,9807	0,9996
DWI, b=400					
s/mm^2	s	0,022	6,321	1,304	30,64

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); m, Mean (engl. Mittelwert); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); s, Skewness (engl. Schiefe)

Die Entropie und die Uniformität in der portalvenösen Phase des DCE-MRTs der Ausgangsuntersuchung zeigten mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,4511 (0,2211-0,9206) ($p=0,0287$) und von $5,3 \cdot 10^{42}$ ($1,1 \cdot 10^7$ - $2,5 \cdot 10^{78}$) ($p=0,0189$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 0,4511-fach (um 54,89 % erniedrigt). Stieg die Uniformität um eine Einheit, war das Risiko eines Progresses $5,3 \cdot 10^{42}$ -fach (um $530 \cdot 10^{40}$ %) erhöht. In der venösen Phase des DCE-MRTs der Ausgangsuntersuchung wiesen die Standardabweichung, die Entropie und die Uniformität mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,9743 (0,9492-1) ($p=0,0499$), 0,5001 (0,2514-0,9948) ($p=0,0483$) und $3,3 \cdot 10^{33}$ (2,548- $4,2 \cdot 10^{66}$) ($p=0,0473$) einen signifikanten Zusammenhang auf. Bei einem Anstieg der Standardabweichung um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 0,9743-fach

(um 2,57 % erniedrigt), bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit 0,5001-fach (um 49,99 % erniedrigt) und bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit $3,3 \cdot 10^{33}$ (um $330 \cdot 10^{31}\%$) erhöht. In der hepatozellulären Phase der Ausgangsuntersuchung zeigte der Mittelwert mit einer Hazard-Ratio von 0,9901 (0,9807-0,9996) ($p=0,0404$) einen signifikanten Zusammenhang. Stieg der Mittelwert um eine Einheit, war das Risiko eines Progresses 0,9901-fach (um 0,99 % erniedrigt). Die Schiefe im DWI-MRT ($400=s/mm^2$) wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 6,321 (1,304-30,64) ($p=0,022$) einen signifikanten Zusammenhang auf. Das Risiko eines Progresses war bei einem Anstieg der Schiefe um eine Einheit 6,321-fach (um 532,1 %) erhöht.

9.3.7.2 TTP (mRECIST Kriterien)

Bei den Fällen mit Lebermetastasen betrug die mTTP nach mRECIST 6,4 Monate.

Tabelle 55 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell:					
mRECIST					
Markierung	k	0,0151	1,77	1,117	2,806
DCE, portalvenös	u	0,0457	6,9*10 ³⁵	4,88	9,7*10 ⁷⁰
Hepatozelluläre					
Phase	m	0,0321	0,9897	0,9804	0,9991
DWI, b=50 s/mm ²	e	0,0393	0,4661	0,2256	0,9632
	u	0,00909	4,6*10 ¹³	2496	8,5*10 ²³
DWI, b=400					
s/mm ²	s	0,0258	8,213	1,289	52,31
DWI, b=800					
s/mm ²	s	0,0451	5,442	1,038	28,54

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); u, Uniformity (engl. Uniformität); m, Mean (engl. Mittelwert); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); e, Entropy (engl. Entropie); s, Skewness (engl. Schiefe)

Die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs der Ausgangsuntersuchung wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 1,77 (1,117-2,806) ($p=0,0151$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP auf. Bei einem Anstieg der Wölbung um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 1,77-fach (um 77 %) erhöht. In der portalvenösen Phase des DCE-MRTs zeigte die Uniformität mit einer Hazard-Ratio (KI) von $6,9 \cdot 10^{35}$ ($4,88-9,7 \cdot 10^{70}$) ($p=0,0457$) einen signifikanten Zusammenhang. Das Risiko eines Progresses war bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit $6,9 \cdot 10^{35}$ -fach (um $690 \cdot 10^{33}$ %) erhöht. In der hepatozellulären Phase hatte der Mittelwert mit einer Hazard-Ratio (KI) von 0,9897 (0,9804-0,9991) ($p=0,0321$) einen signifikanten Zusammenhang. Bei einem Anstieg des Mittelwertes um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 0,9897-fach (um 1,03 % erniedrigt). Die Entropie und die Uniformität im DWI-MRT ($b=50 \text{ s/mm}^2$) zeigten mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,4661 (0,2256-0,9632) ($p=0,0393$) und von $4,6 \cdot 10^{13}$ ($2496-8,5 \cdot 10^{23}$) ($p=0,00909$) einen signifikanten Zusammenhang. Bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 0,4661-fach (um 53,39 % erniedrigt) und bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit $4,6 \cdot 10^{13}$ -fach (um $460 \cdot 10^{11}$ %) erhöht. Im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) und im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) wies die Schiefe mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 8,213 (1,289-52,31) ($p=0,0258$) und von 5,442 (1,038-28,54) ($p=0,0451$) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP auf. Stieg die Schiefe im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) um eine Einheit, war das Risiko eines Progresses 8,213-fach (um 721,3 %) erhöht und stieg die Schiefe im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) um eine Einheit, war das Risiko 5,442-fach (um 444,2 %) erhöht.

9.3.7.3 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Fälle mit Lebermetastasen betrug 17,64 Monate.

Tabelle 56 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell:					
mRECIST					
Markierung	k	0,025	1,853	1,08	3,178
DWI, b=50 s/mm^2	k	0,0493	0,5359	0,2878	0,998
DWI, b=400					
s/mm^2	s	0,0456	4,659	1,031	21,06
DWI, b=800					
s/mm^2	e	0,0463	0,5919	0,3534	0,9914
	u	0,00475	369219	50,4	2,7*10 ⁹

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); s, Skewness (engl. Schiefe); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs der Ausgangsuntersuchung zeigte mit einer Hazard-Ratio (KI) von 1,853 (1,08-3,178) ($p=0,025$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Bei einem Anstieg der Wölbung um eine Einheit, war das Sterberisiko 1,853-fach (um 85,3 %) erhöht. Im DWI-MRT ($b=50 s/mm^2$) wies die Wölbung mit einer Hazard-Ratio (KI) von 0,5359 (0,2878-0,998) ($p=0,0493$) einen signifikanten Zusammenhang auf. Stieg die Wölbung um eine Einheit, war das Sterberisiko 0,5359-fach (um 46,41 % erniedrigt). Im DWI-MRT ($b=400 s/mm^2$) wies die Schiefe mit einer Hazard-Ratio

(KI) von 4,659 (1,031-21,06) ($p=0,0456$) einen signifikanten Zusammenhang auf. Das Sterberisiko war bei einem Anstieg der Schiefe um eine Einheit 4,659-fach (um 365,9 %) erhöht. Die Entropie und die Uniformität im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) zeigten mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,5919 (0,3534-0,9914) ($p=0,0463$) und von 369219 ($50,4-2,7 \cdot 10^9$) ($p=0,00475$) einen signifikanten Zusammenhang. Bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit war das Sterberisiko 0,5919-fach (um 40,81 % erniedrigt) und bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit 369219-fach (um 369218 %) erhöht.

9.4 Analytische Ergebnisse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)

9.4.1 Mann-Whitney-U-Test (Hypervaskularisierte Lebertumoren)

In den folgenden Kapiteln sind nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Tests, im Anhang 2 in Tabelle 102-105.

9.4.1.1 RECIST 1.1 Kriterien

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatte ein (9,1 %) Fall eine Remission, im Mittel 91,0 Tage nach der TARE, und 10 (90,9 %) Fälle hatten keine. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Texturparametern der hypervaskularisierten Lebertumoren von Fällen mit und ohne Remission nach RECIST 1.1 festgestellt werden.

Bei 8 (72,7 %) Fällen resultierte nach den RECIST 1.1 Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 174,9 Tage nach der TARE, und bei 3 (27,3 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 94,4 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 92,6 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 70,7 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 57a enthält die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 57b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der hypervaskularisierten Lebertumoren zwischen Fällen mit und ohne Progress. Abbildung 33 A-D enthält die entsprechenden Boxplots.

Tabelle 57a Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) - Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, portalvenös	Wölbung	0,04848
DWI, $b=800 \text{ s/mm}^2$	Wölbung	0,01667
DCE, arteriell und portalvenös	Δ Uniformität	0,04848
DCE, portalvenös und venös	Δ Uniformität	0,04848

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Die Fälle mit einem Progress zeigten in der portalvenösen Phase des DCE-MRTs und im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) eine signifikant niedrigere Wölbung als Fälle ohne Progress. Ferner war die Änderung der Uniformität zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase im DCE-MRT signifikant niedriger bei Fällen mit einem Progress verglichen mit den Fällen ohne Progress, während die Änderung zwischen der portalvenösen und venösen Phase bei Fällen mit einem Progress signifikant höher war.

Tabelle 57b Hypervaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, portalvenös	Wölbung,		
	Anzahl	8	3
	Median	2,70	5,30
	Mittelwert	2,88	4,97
	1. Quartil	2,58	4,13
	3. Quartil	2,95	5,98
	Minimum	2,40	2,95

	Maximum	4,00	6,65
DWI, b=800 <i>s/mm²</i>	Wölbung,		
	Anzahl	7	3
	Median	2,60	3,35
	Mittelwert	2,68	3,38
	1. Quartil	2,45	3,33
	3. Quartil	2,95	3,43
	Minimum	2,20	3,30
	Maximum	3,15	3,50
DCE, arteriell und portalvenös	Δ Uniformität,		
	Anzahl	8	3
	Median	-0,0005	0,0050
	Mittelwert	0,0009	0,0060
	1. Quartil	-0,0009	0,0046
	3. Quartil	0,0026	0,0068
	Minimum	-0,0014	0,0043
	Maximum	0,0050	0,0087
DCE, portalvenös und venös	Δ Uniformität,		
	Anzahl	8	3
	Median	0,0022	-0,0019
	Mittelwert	0,0021	-0,0010
	1. Quartil	0,0010	-0,0020
	3. Quartil	0,0028	-0,0038
	Minimum	0,0001	-0,0022
	Maximum	0,0049	0,0011

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

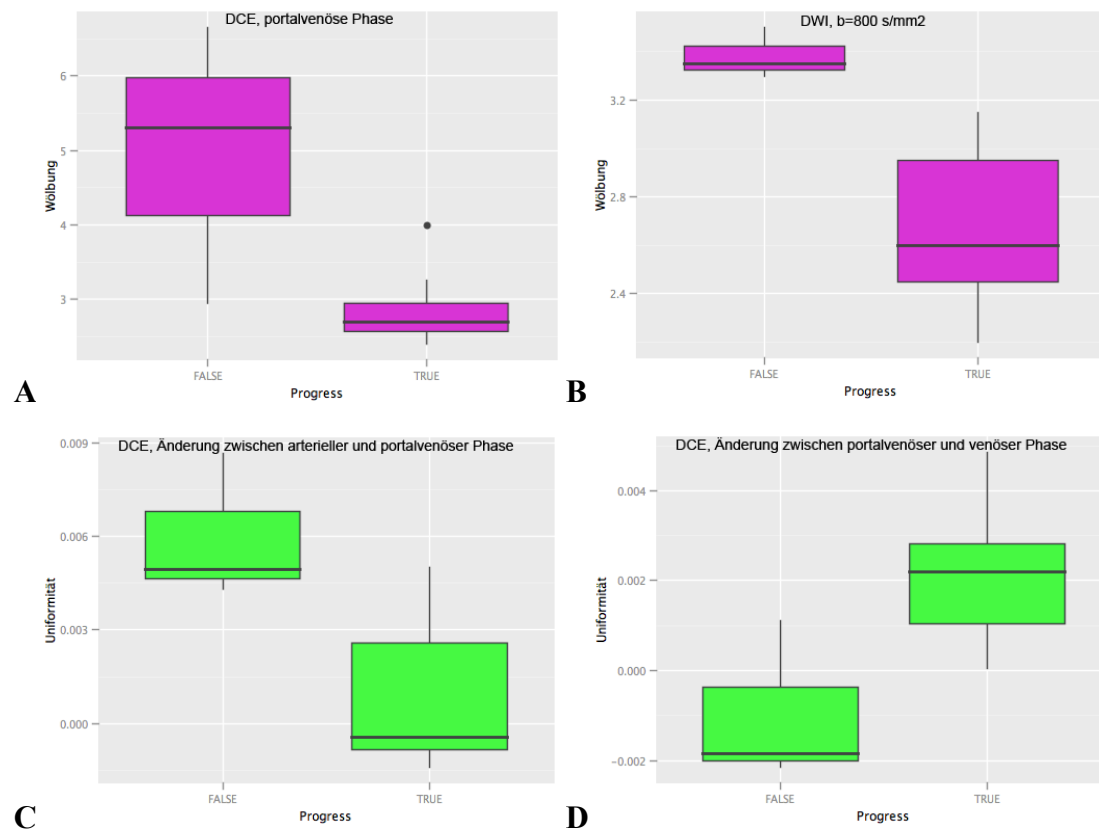


Abbildung 33 A-D: Hypervaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, portalvenöse Phase; **B:** DWI, $b=800 \text{ s/mm}^2$; **C:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase; **D:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Grün=Uniformität

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

9.4.1.2 mRECIST Kriterien

Nach den mRECIST Kriterien hatten 5 (45,5 %) Fälle eine Remission, im Mittel 142,0 Tage nach der TARE, und 6 (54,5 %) Fälle keine. Tabelle 58a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 58b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Texturparameter der hypervaskularisierten Lebertumoren zwischen Fällen mit und Fällen ohne Remission nach mRECIST. In Abbildung 34 A-E sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 58a Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) - Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
Hepatozelluläre Phase	Schiefe	0,004329
	Wölbung	0,004329
DCE, arteriell und portalvenös	Δ Mittelwert	0,01732
	Δ Entropie	0,04762
DCE, arteriell und venös	Δ Mittelwert	0,0303

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Fälle mit einer Remission nach mRECIST zeigten in der hepatozellulären Phase eine signifikant höhere Schiefe und Wölbung als die Fälle ohne Remission. Die Mittelwertänderung zwischen der arteriellen und portalvenösen sowie zwischen der arteriellen und venösen Phase im DCE-MRT war bei Fällen mit einer Remission signifikant niedriger, im Durchschnitt negativ, verglichen mit Fällen ohne Remission. Zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase im DCE-MRT war die Entropieänderung bei Fällen mit einer Remission signifikant niedriger als bei Fällen ohne Remission.

Tabelle 58b Hypervaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
Hepatozelluläre			
Phase	Schiefe,		
	Anzahl	5	6
	Median	1,40	0,58
	Mittelwert	1,60	0,65
	1. Quartil	1,40	0,40
	3. Quartil	1,90	0,86
	Minimum	1,20	0,30
	Maximum	2,10	1,15
	Wölbung,		
	Anzahl	5	6
	Median	7,40	4,00
	Mittelwert	7,24	4,00
	1. Quartil	6,80	3,31
	3. Quartil	7,80	4,65
	Minimum	6,10	3,25
	Maximum	8,10	4,80
DCE, arteriell und portalvenös			
	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	5	6
	Median	-25,95	19,48
	Mittelwert	-23,00	20,88
	1. Quartil	-35,00	11,04
	3. Quartil	-16,40	22,10
	Minimum	-50,20	-4,45
	Maximum	12,55	59,60
	Δ Entropie,		
	Anzahl	5	6

		Median	-0,30	-0,05
		Mittelwert	-0,27	0,04
		1. Quartil	-0,30	-0,14
		3. Quartil	-0,20	0,23
		Minimum	-0,75	-0,20
		Maximum	0,20	0,40
DCE, arteriell und				
venös	Δ Mittelwert,			
	Anzahl	5	6	
	Median	-34,00	10,63	
	Mittelwert	-25,84	13,91	
	1. Quartil	-35,20	2,09	
	3. Quartil	-28,35	21,83	
	Minimum	-43,40	-12,10	
	Maximum	11,75	49,50	

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

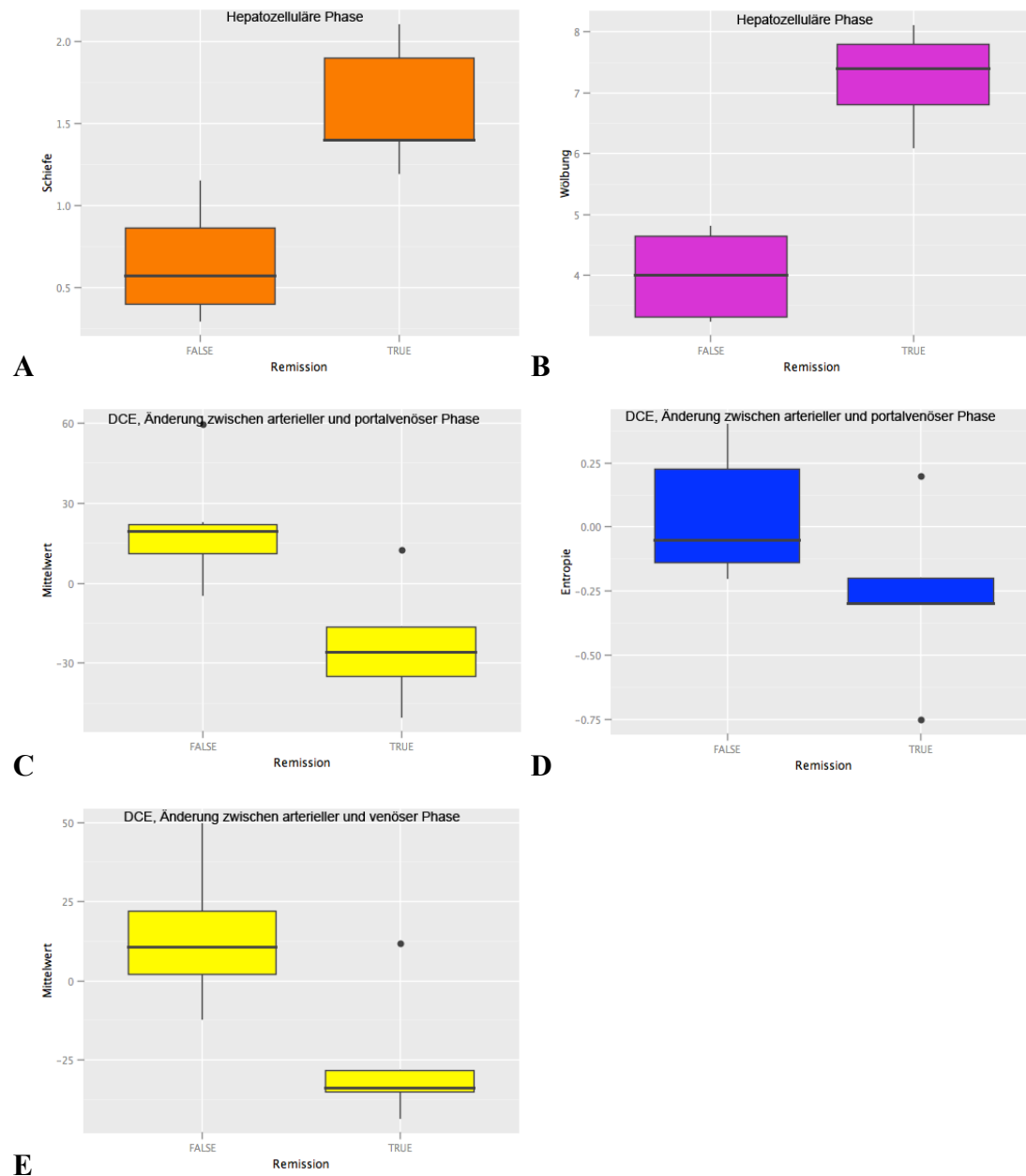


Abbildung 34 A-E: Hypervaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (mRECIST)

A,B: Hepatozelluläre Phase; **C,D:** DCE, Änderung zwischen arterieller und portalvenöser Phase; **E:** DCE, Änderung zwischen arterieller und venöser Phase

Farben: Orange=Schiefe, Lila=Wölbung, Gelb=Mittelwert, Blau=Entropie

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei 7 (63,6 %) Fällen resultierte nach den mRECIST Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 264,1 Tage nach der TARE, und bei 4 (36,4 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 141,1 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 88,3 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 74,8 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 59a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 59b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der hypervaskularisierten Lebertumoren zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach mRECIST. In Abbildung 35 A sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 59a Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DWI, $b=800 \text{ s/mm}^2$	Wölbung	0,01667

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

Im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) war die Wölbung bei Fällen mit einem Progress signifikant niedriger als bei Fällen ohne Progress.

Tabelle 59b Hypervaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DWI, b=800 s/mm ²	Wölbung,		
	Anzahl	7	3
	Median	3,00	3,35
	Mittelwert	2,84	3,38
	1. Quartil	2,58	3,33
	3. Quartil	3,10	3,43
	Minimum	2,40	3,30
	Maximum	3,15	3,50

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

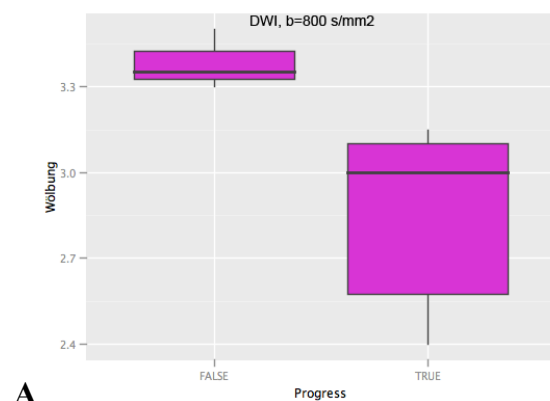


Abbildung 35 A: Hypervaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: DWI, b=800 s/mm²; Farbe: Lila=Wölbung

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

9.4.2 Logistische Regression und ROC-Kurvenanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)

Die einfache und multiple Regressionsanalyse sowie die ROC-Analyse setzen eine Fallzahl von 10 Fällen pro Ereignis voraus, weshalb diese Analysen und der nachfolgende ROC-Kurvenvergleich nicht für die hypervaskularisierten Lebertumoren möglich waren [48].

9.4.3 Überlebenszeitanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)

Das berechnete mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier betrug für die Fälle mit hypervaskularisierten Lebertumoren 19,58 Monate mit einer Spanne von 6,41 bis 46,52 Monaten. Die Tabelle 60 zeigt die Ergebnisse und die Abbildungen 36 und 37 die Kaplan-Meier Kurven, jeweils unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen für die RECIST 1.1 und die mRECIST Kriterien.

Tabelle 60 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Kategorie	Median (m)	Konfidenzintervall (m)		1. Quartil (m)	3. Quartil (m)
		Untergrenze	Obergrenze		
RECIST					
1.1					
PR (n=1)	19,58	19,58	19,58	19,58	19,58
SD (n=9)	18,37	6,41	46,52	11,40	21,82
PD (n=1)	25,49	25,49	25,49	25,49	25,49
mRECIST					
PR (n=5)	19,58	11,40	46,52	18,37	25,49
SD (n=5)	20,07	6,41	22,97	10,18	21,82
PD (n=1)	15,25	15,25	15,25	15,25	15,25
Gesamt (n=11)	19,58	6,41	46,52	13,32	22,39

Abkürzungen: m, Monate; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); n, Anzahl; SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

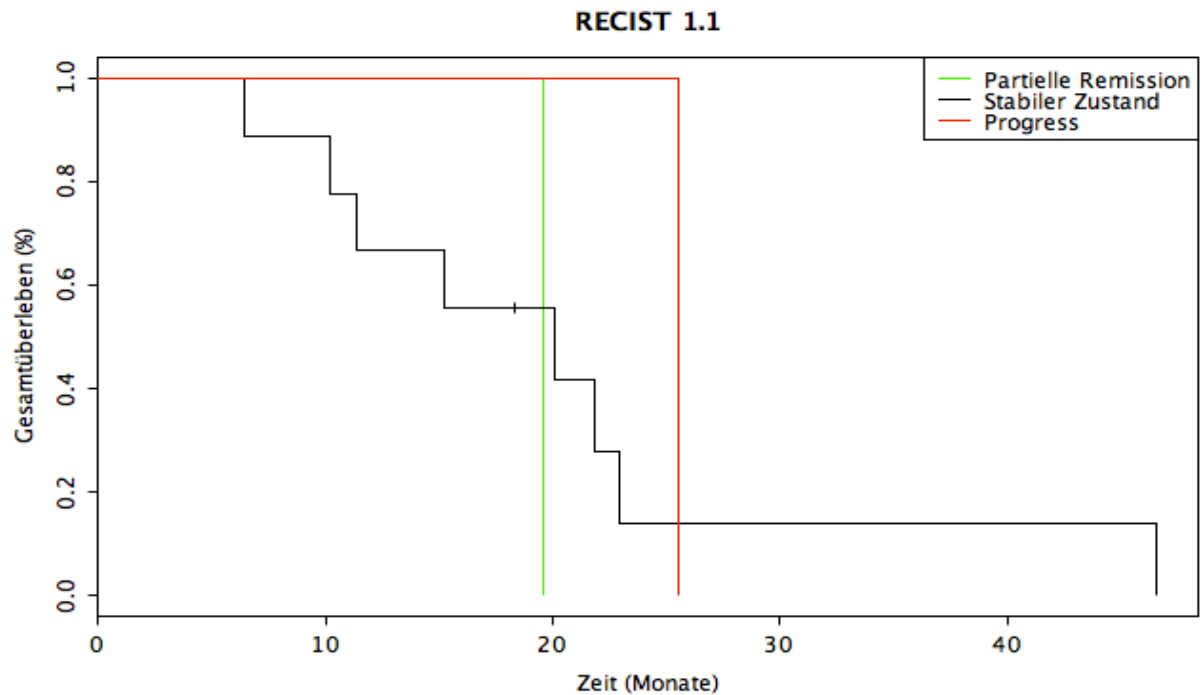


Abbildung 36: Hypervaskularisierte Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Fälle mit einer Remission (n=1) 19,58 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=9) 18,37 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=1) 25,49 Monate. Der LogRank Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des besten Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 ($p=0,663$).

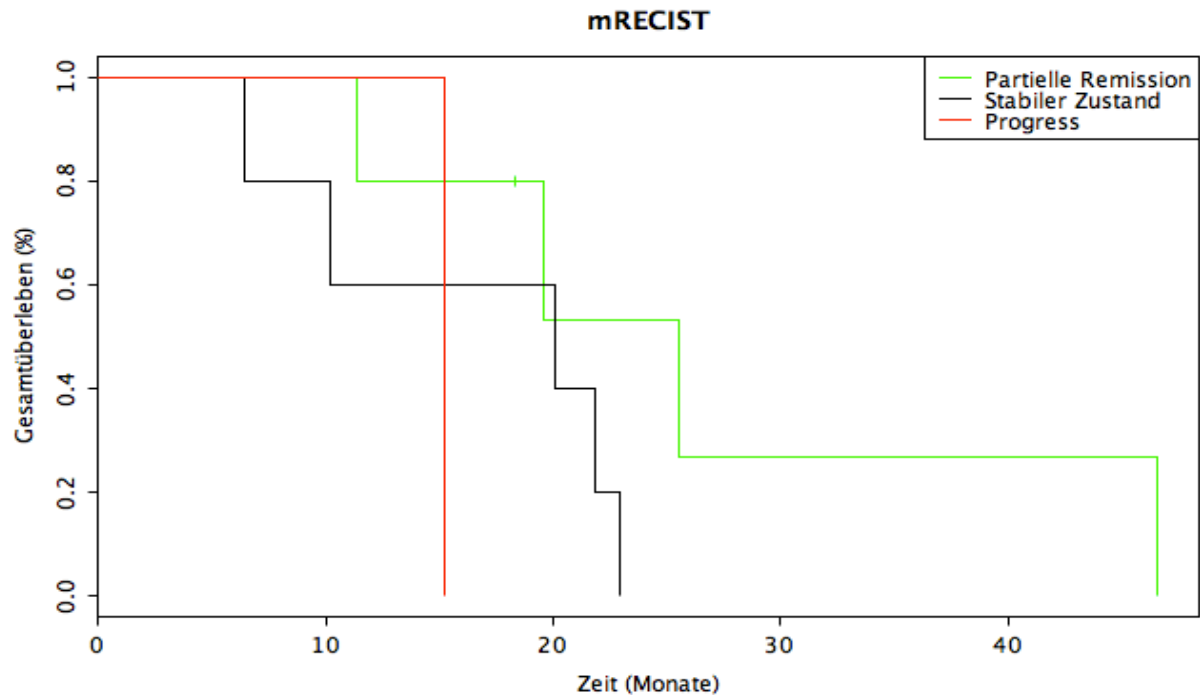


Abbildung 37: Hypervaskularisierte Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Für die Fälle mit einer Remission ($n=5$) betrug das mediane Gesamtüberleben 19,58 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=5$) 20,07 Monate und für die Fälle mit einem Progress ($n=1$) 15,25 Monate. Mit dem LogRank Test konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kategorien des besten Gesamtansprechens nach mRECIST nachgewiesen werden ($p=0,281$).

9.4.4 Cox-Regressionsanalyse (Hypervaskularisierte Lebertumoren)

Die Cox-Regressionsanalyse der Fälle mit hypervaskularisierten Lebertumoren war aufgrund zu geringer Ereignisse für die TTP nicht durchführbar [48]. Die mTTP für die hypervaskularisierten Lebertumoren nach RECIST 1.1 und mRECIST betrug jeweils 5,9 Monate. Die signifikanten Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind in 9.4.4.1 dargestellt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 106 im Anhang 2.

9.4.4.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Fälle mit hypervaskularisierten Lebertumoren betrug 19,58 Monate.

Tabelle 61 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell	m	0,0319	0,9674	0,9386	0,9971
DCE, portalvenös	m	0,0454	0,9655	0,9328	0,9993
DCE, arteriell und venös	Δe	0,0443	10,81	1,062	109,9

Abkürzungen: Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); m, Mean (engl. Mittelwert); Δ , Delta (gr. Differenz); e, Entropy (engl. Entropie)

In der arteriellen und in der portalvenösen Phase des DCE-MRTs wies der Mittelwert mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,9674 (0,9386-0,9971) ($p=0,0319$) und von 0,9655 (0,9328-0,9993) ($p=0,0454$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf. Bei einem Anstieg des Mittelwertes um eine Einheit war das jeweilige Sterberisiko 0,9674-fach (um 3,3 % erniedrigt) und 0,9655-fach (um 3,5 % erniedrigt). Die Änderung der Entropie zwischen der arteriellen und der venösen Phase im DCE-MRT wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 10,81 (1,062-109,9) ($p=0,0443$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf. Stieg die Änderung der Entropie um eine Einheit, war das Sterberisiko 10,81-fach (um 981 %) erhöht.

9.5 Analytische Ergebnisse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

9.5.1 Mann-Whitney-U-Test (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

In den folgenden Kapiteln sind nur die signifikanten Ergebnisse aufgeführt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich, aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Tests, im Anhang 2 in Tabelle 107-110.

9.5.1.1 RECIST 1.1 Kriterien

Nach den RECIST 1.1 Kriterien hatten 13 (29,5 %) Fälle eine Remission, im Mittel 148,6 Tage nach der TARE, und 31 (70,5 %) Fälle keine. Die signifikanten Analyseergebnisse der hypovaskularisierten Lebertumoren sind in Tabelle 62a und die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter zwischen Fällen mit und ohne Remission nach RECIST 1.1 in Tabelle 62b dargestellt. In Abbildung 38 A-C befinden sich die entsprechenden Boxplots.

Tabelle 62a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
Hepatozelluläre Phase	Entropie	0,007628
	Uniformität	0,01643
DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$	Schiefe	0,006303

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung)

Bei Fällen mit einer Remission war in der hepatozellulären Phase die Entropie signifikant höher und die Uniformität signifikant niedriger als bei Fällen ohne Remission. Im DWI-MRT ($b=400 \text{ s/mm}^2$) war die Schiefe bei Fällen mit einer Remission signifikant niedriger.

Tabelle 62b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
Hepatozelluläre			
Phase	Entropie,		
	Anzahl	12	27
	Median	7,38	6,90
	Mittelwert	7,30	6,84
	1. Quartil	6,90	6,58
	3. Quartil	7,55	7,13
	Minimum	6,60	5,95
	Maximum	8,05	7,50
	Uniformität,		
	Anzahl	12	27
	Median	0,0079	0,0104
	Mittelwert	0,0085	0,0112
	1. Quartil	0,0068	0,0089
	3. Quartil	0,0103	0,0139
	Minimum	0,0047	0,0070
	Maximum	0,0130	0,0210
DWI, b=400 s/mm^2	Schiefe,		
	Anzahl	5	13
	Median	-0,55	0,10
	Mittelwert	-0,43	0,15
	1. Quartil	-0,60	-0,10
	3. Quartil	-0,45	0,20
	Minimum	-0,60	-0,20
	Maximum	0,05	0,95

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung)

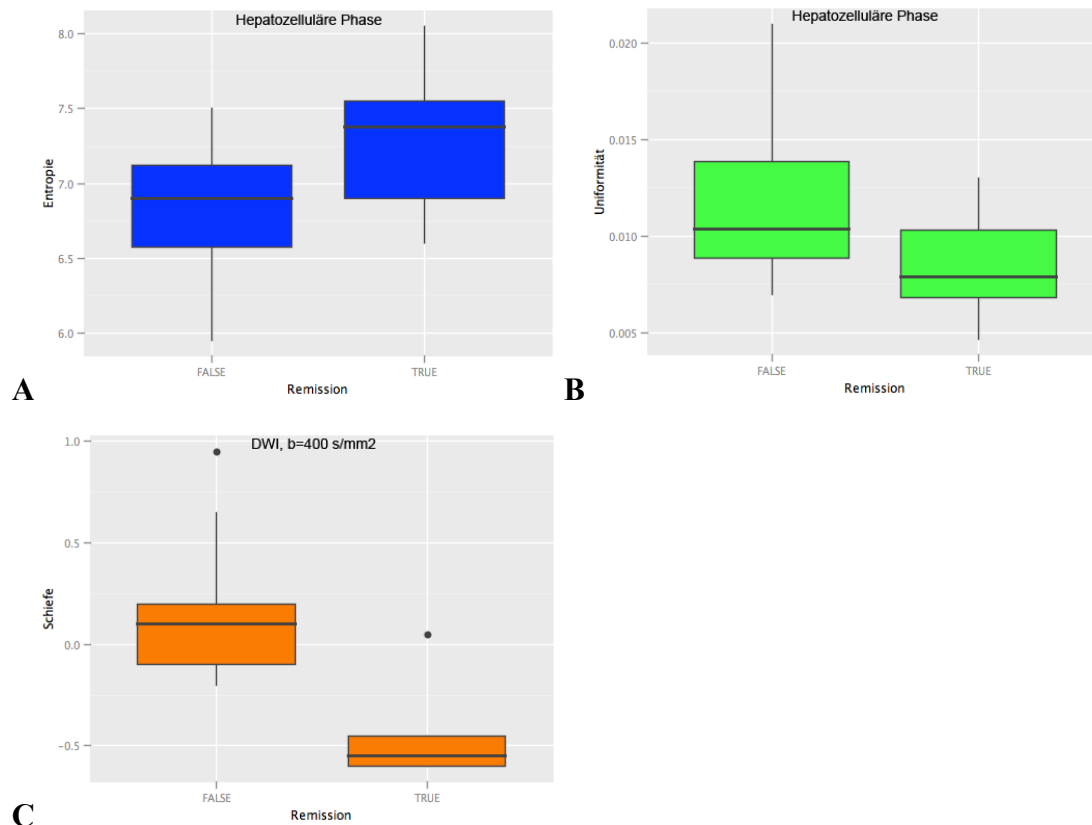


Abbildung 38 A-C: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (RECIST 1.1)

A,B: Hepatozelluläre Phase; **C:** DWI, $b=400 \text{ s/mm}^2$

Farben: Blau=Entropie, Grün=Uniformität, Orange=Schiefe

Abkürzungen: DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions-gewichtete Bildgebung)

Bei 29 (65,9 %) Fällen resultierte nach den RECIST 1.1 Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 206,7 Tage nach der TARE, und bei 15 (34,1 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der

Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 102,8 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 360,2 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 159,4 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 63a stellt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 63b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach RECIST 1.1 dar. Abbildung 39 A und B beinhaltet die entsprechenden Boxplots.

Tabelle 63a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell	Wölbung	0,007789
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,01038

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Fälle mit einem Progress hatten in der arteriellen Phase des DCE-MRTs eine signifikant höhere Wölbung als Fälle ohne Progress. Die Mittelwertänderung von portalvenöser zu venöser Phase im DCE-MRT war bei Fällen mit einem Progress signifikant niedriger verglichen mit Fällen ohne Progress.

Tabelle 63b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, arteriell	Wölbung,		
	Anzahl	29	14
	Median	2,80	2,43
	Mittelwert	3,10	2,46
	1. Quartil	2,55	2,20
	3. Quartil	3,80	2,54
	Minimum	1,60	1,95
	Maximum	4,80	3,40
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	29	15
	Median	-2,35	7,35
	Mittelwert	-0,23	8,36
	1. Quartil	-5,15	5,20
	3. Quartil	2,40	9,33
	Minimum	-23,45	-24,85
	Maximum	31,10	51,40

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

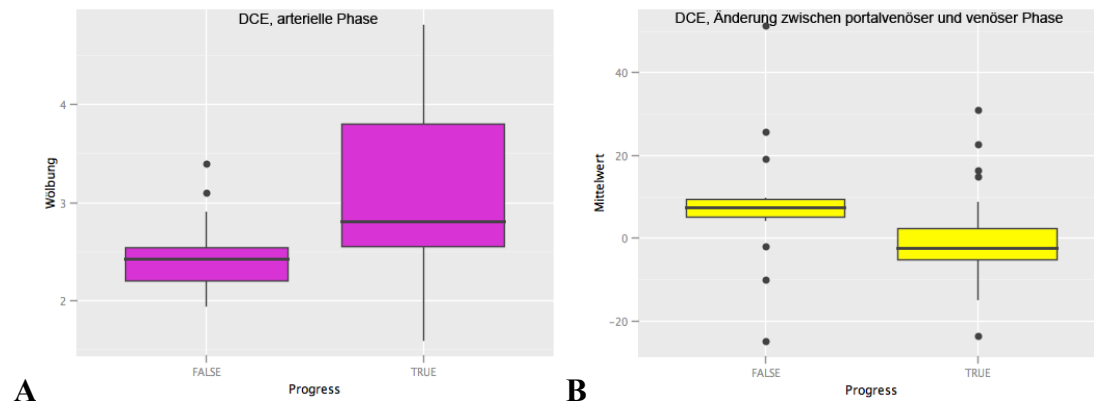


Abbildung 39 A und B: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, arterielle Phase; **B:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

9.5.1.2 mRECIST Kriterien

Nach den mRECIST Kriterien hatten 12 (27,3 %) Fälle eine Remission, im Mittel 143,8 Tage nach der TARE und 32 (72,7 %) Fälle hatten keine. Tabelle 64a zeigt die signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 64b die deskriptive Datenanalyse der Texturparameter der hypovaskularisierten Lebertumoren mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission nach mRECIST. In Abbildung 40 A-H sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 64a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell:		
mRECIST Markierung	Standardabweichung	0,03535
DCE, arteriell	Standardabweichung	0,04927
DCE, venös	Standardabweichung	0,01206
	Entropie	0,03537
	Uniformität	0,04483
Hepatozelluläre Phase	Standardabweichung	0,0108
	Entropie	0,006562
	Uniformität	0,01124

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei Fällen mit Remission war die Standardabweichung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs signifikant höher als bei Fällen ohne Remission. Die Fälle mit einer Remission hatten in der arteriellen Phase des DCE-MRTs ebenfalls eine signifikant höhere Standardabweichung als Fälle ohne Remission. Dies traf ebenfalls jeweils für die Standardabweichung und die Entropie in der venösen und hepatozellulären Phase zu. Die Uniformität hatte in der venösen und hepatozellulären Phase eine signifikant niedrigere Uniformität bei Fällen mit einer Remission als Fälle ohne Remission.

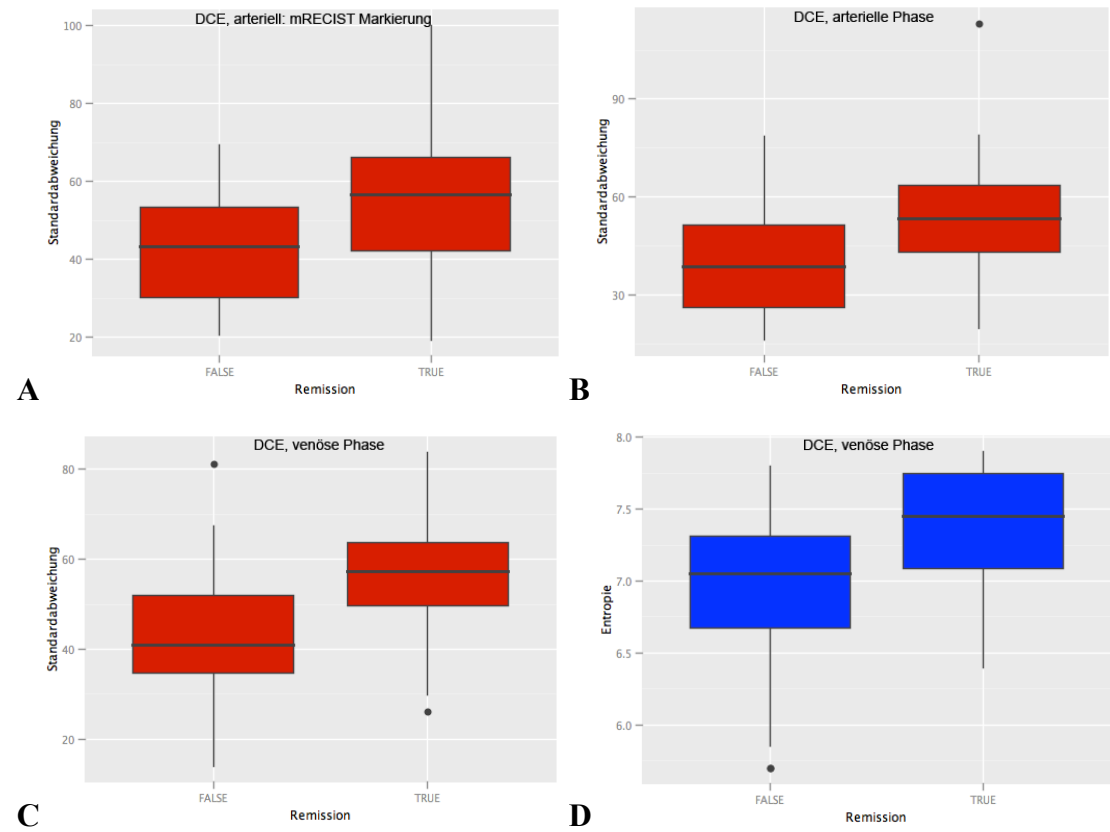
Tabelle 64b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PR	SD/PD
DCE, arteriell:			
mRECIST			
Markierung	Standardabweichung,		
	Anzahl	12	32
	Median	56,68	43,30
	Mittelwert	56,55	42,48
	1. Quartil	42,11	30,06
	3. Quartil	66,23	53,33
	Minimum	19,20	20,60
	Maximum	100,00	69,40
DCE, arteriell			
	Standardabweichung,		
	Anzahl	12	32
	Median	53,40	38,65
	Mittelwert	55,03	40,14
	1. Quartil	43,18	26,20
	3. Quartil	63,61	51,49
	Minimum	19,85	16,20
	Maximum	113,15	78,55
DCE, venös			
	Standardabweichung,		
	Anzahl	12	32
	Median	57,23	40,88
	Mittelwert	55,54	42,23
	1. Quartil	49,74	34,65
	3. Quartil	63,81	51,86
	Minimum	26,25	14,00
	Maximum	83,70	81,20
	Entropie,		
	Anzahl	12	32

Hepatozelluläre Phase	Median	7,45	7,05
	Mittelwert	7,36	6,98
	1. Quartil	7,09	6,68
	3. Quartil	7,75	7,31
	Minimum	6,40	5,70
	Maximum	7,90	7,80
	Uniformität,		
	Anzahl	12	32
	Median	0,0066	0,0093
	Mittelwert	0,0077	0,0104
	1. Quartil	0,0054	0,0076
	3. Quartil	0,0091	0,0112
	Minimum	0,0051	0,0050
	Maximum	0,0147	0,0235
	Standardabweichung,		
	Anzahl	10	29
	Median	58,35	41,10
	Mittelwert	64,23	46,26
	1. Quartil	44,60	34,55
	3. Quartil	83,46	50,00
	Minimum	39,90	25,30
	Maximum	101,05	103,35
	Entropie,		
	Anzahl	10	29
	Median	7,38	6,90
	Mittelwert	7,35	6,86
	1. Quartil	6,93	6,60
	3. Quartil	7,65	7,15
	Minimum	6,80	5,95
	Maximum	8,05	7,50
	Uniformität,		
	Anzahl	10	29

Median	0,0079	0,0104
Mittelwert	0,0081	0,0111
1. Quartil	0,0066	0,0087
3. Quartil	0,0097	0,0133
Minimum	0,0047	0,0070
Maximum	0,0114	0,0210

Abkürzungen: PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)



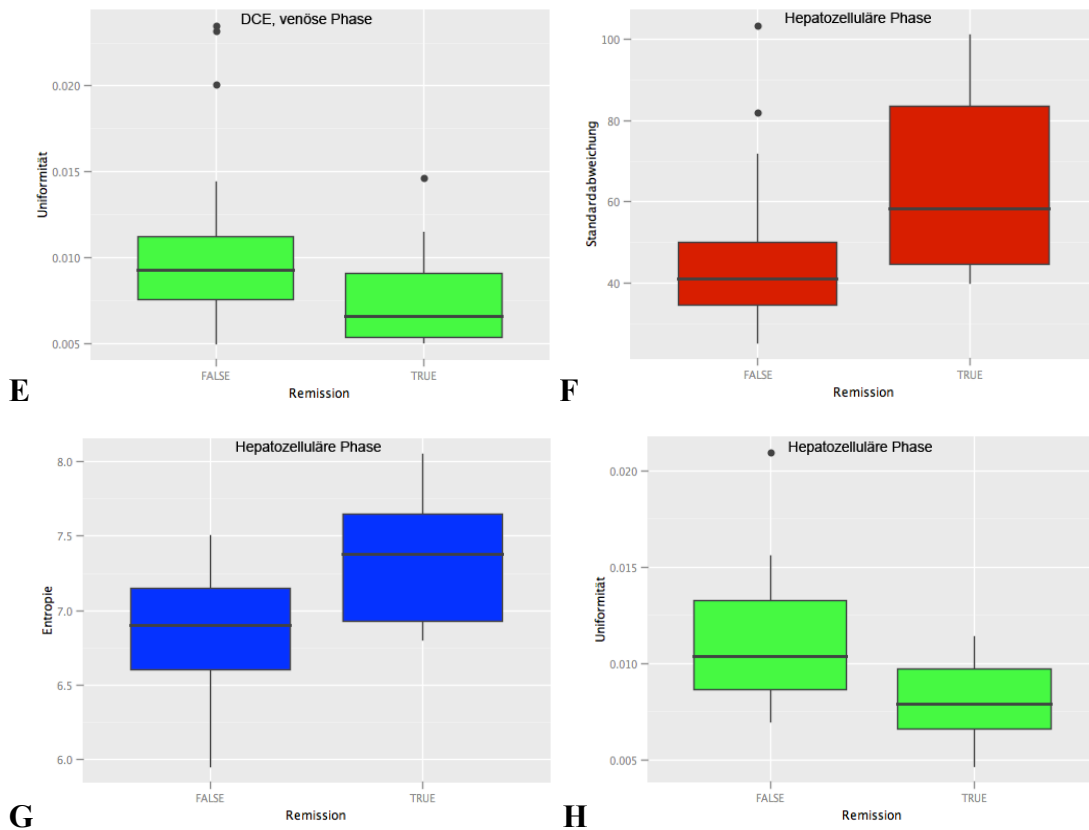


Abbildung 40 A-H: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Remission (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C-E:** DCE, venöse Phase; **F-H:** Hepatozelluläre Phase

Farben: Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Bei 28 (63,6 %) Fällen resultierte nach den mRECIST Kriterien ein Progress, im Durchschnitt 247,8 Tage nach der TARE, und bei 16 (36,4 %) Fällen keiner. Bei der Analyse verwendeten wir für die Fälle mit einem Progress die Texturparameter der Untersuchung vor dem Auftreten des Progresses, welcher durchschnittlich 106,1 Tage vor dem Progress war. Für die Fälle ohne Progress verwendeten wir die Parameter des vorletzten vorhandenen FUs (im Mittel 290,4 Tage nach TARE), welcher durchschnittlich 119,8 Tage vor dem letzten FU war. Tabelle 65a zeigt die

signifikanten Analyseergebnisse und Tabelle 65b die deskriptive Datenanalyse der signifikanten Parameter der hypovaskularisierten Lebertumoren zwischen Fällen mit und Fällen ohne Progress nach mRECIST. In Abbildung 41 A-D sind die entsprechenden Boxplots dargestellt.

Tabelle 65a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – Signifikanzwerte

Sequenz, Phase	Texturparameter	p-Wert
DCE, arteriell:		
mRECIST Markierung	Wölbung	0,03006
DCE, arteriell	Wölbung	0,02137
DCE, portalvenös und venös	Δ Mittelwert	0,005141
	Δ Entropie	0,03387

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

Bei Fällen mit Progress war die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs signifikant höher als bei Fällen ohne Progress. Die Fälle mit einem Progress hatten in der arteriellen Phase des DCE-MRTs ebenfalls eine signifikant höhere Wölbung als Fälle ohne Progress. Zwischen der portalvenösen und venösen Phase zeigten die Änderungen des Mittelwertes und der Entropie signifikante Unterschiede. Bei den Fällen mit einem Progress war die Änderung des Mittelwertes und der Entropie niedriger als bei Fällen ohne Progress.

Tabelle 65b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Deskriptive Statistik der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Texturparameter	PD	SD/PR
DCE, arteriell:			
mRECIST			
Markierung	Wölbung,		
	Anzahl	28	16
	Median	2,80	2,38
	Mittelwert	3,05	2,56
	1. Quartil	2,39	2,05
	3. Quartil	3,45	3,08
	Minimum	2,20	1,80
	Maximum	4,80	3,55
DCE, arteriell			
	Wölbung,		
	Anzahl	27	15
	Median	2,80	2,45
	Mittelwert	3,07	2,53
	1. Quartil	2,43	2,20
	3. Quartil	3,68	2,73
	Minimum	1,60	1,95
	Maximum	4,80	3,40
DCE, portalvenös und venös			
	Δ Mittelwert,		
	Anzahl	28	16
	Median	-3,00	7,00
	Mittelwert	-0,40	7,83
	1. Quartil	-5,16	3,34
	3. Quartil	2,18	9,21
	Minimum	-14,75	-24,85
	Maximum	31,10	51,40
	Δ Entropie,		

Anzahl	28	16
Median	-0,12	-0,03
Mittelwert	-0,10	0,02
1. Quartil	-0,20	-0,10
3. Quartil	0,00	0,11
Minimum	-0,90	-0,30
Maximum	0,30	0,50

Abkürzungen: PD, Progressive Disease (engl. Progress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz)

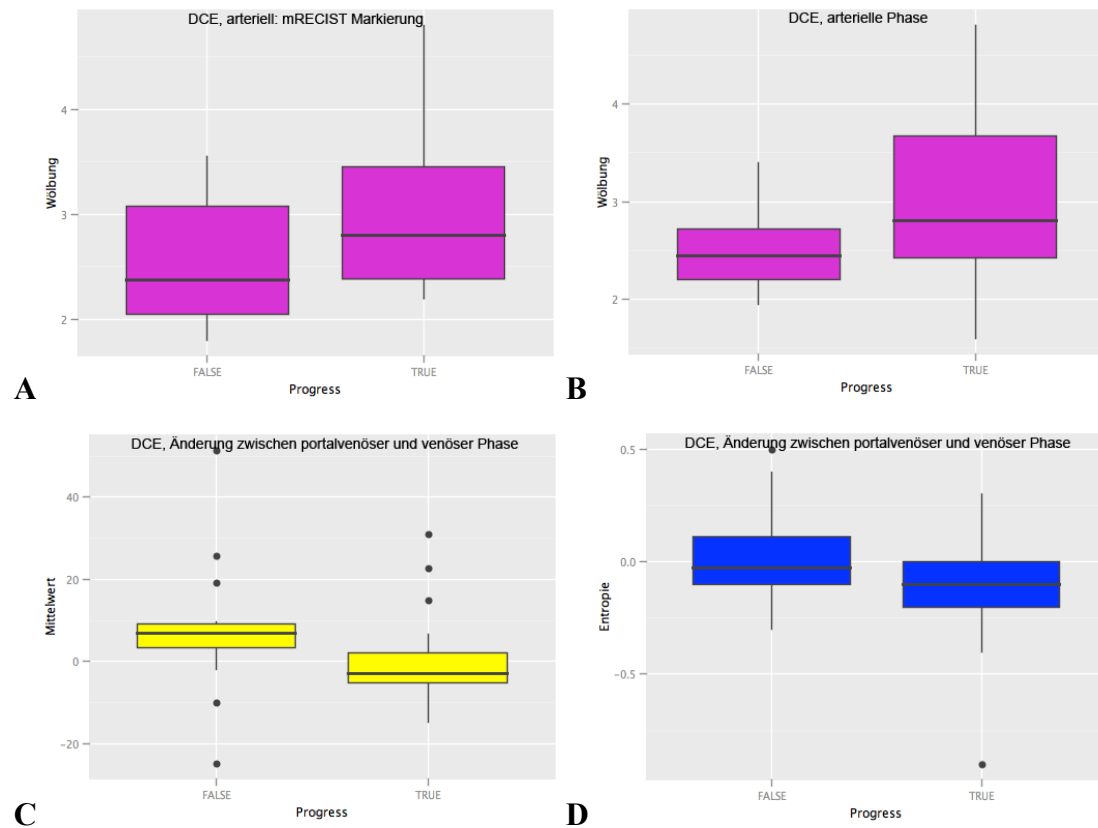


Abbildung 41 A-D: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Boxplots der Texturparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Fällen mit (TRUE) und ohne (FALSE) Progress (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C,D:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Gelb=Mittelwert, Blau=Entropie

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

9.5.2 Einfache logistische Regression (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

Die Ergebnisse der einfachen logistischen Regression für die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests sind für die Beurteilung anhand der RECIST 1.1 Kriterien unter 9.5.2.1 in Tabelle 66 und anhand der mRECIST Kriterien unter 9.5.2.2 in Tabelle 67 dargestellt.

9.5.2.1 RECIST 1.1 Kriterien**Tabelle 66a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)**

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
Hepatozelluläre			
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-21,2280	0,0081
	e	2,8880	0,0102
	<i>Achsenabschnitt α</i>	2,8780	0,0748
	u	-382,8080	0,0262

Abkürzungen: e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Bei den hypovaskularisierten Lebertumoren wiesen die Entropie und die Uniformität im logistischen Regressionsmodell in der hepatozellulären Phase einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission auf.

Tabelle 66b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,1246	0,0677
	k	1,4119	0,0289
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,8436	0,0165
	Δ m	-0,0511	0,0659

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Bezüglich des Einflusses der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses zeigte die Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs ein signifikantes Ergebnis, während die Änderung des Mittelwertes zwischen der portalvenösen und venösen Phase des DCE-MRTs keines zeigte.

9.5.2.2 *mRECIST Kriterien*

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission wiesen bei den hypovaskularisierten Lebertumoren alle signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests mit Ausnahme der Entropie und Uniformität in der hepatozellulären Phase einen signifikanten Einfluss auf.

Tabelle 67a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Einfache logistische Regression der Parameter für eine Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell:			
mRECIST			
Markierung	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,6919	0,0052
	sd	0,0552	0,0265
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,8863	0,0056
	sd	0,0407	0,0431
DCE, venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,8305	0,0054
	sd	0,0583	0,0243
	<i>Achsenabschnitt α</i>	-12,5243	0,0363
	e	1,6059	0,0504
	<i>Achsenabschnitt α</i>	1,0100	0,3730
	u	-226,211	0,0873
Hepatozelluläre Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-3,3974	0,0032
	sd	0,0431	0,0254
	<i>Achsenabschnitt α</i>	-23,5340	0,0076
	e	3,1630	0,0099
	<i>Achsenabschnitt α</i>	3,4940	0,0629
	u	-487,1020	0,0202

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Tabelle 67b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Einfache logistische Regression der Parameter für einen Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, arteriell:			
mRECIST			
Markierung	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,3437	0,1189
	k	1,0464	0,0562
DCE, arteriell	<i>Achsenabschnitt α</i>	-2,6341	0,0978
	k	1,1667	0,0467
DCE, portalvenös und			
venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,7331	0,0325
	Δ m	-0,0555	0,0633
	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,3828	0,2572
	Δ e	-3,5518	0,0526

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie)

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Progresses wies bei hypovaskularisierten Lebertumoren nur die Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs einen signifikanten Einfluss auf.

9.5.3 Multiple logistische Regression (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse für die signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Tests sind für die Beurteilung anhand der RECIST 1.1 Kriterien unter 9.5.3.1 in Tabelle 68 und anhand der mRECIST Kriterien unter 9.5.3.2 in Tabelle 69 dargestellt.

9.5.3.1 RECIST 1.1 Kriterien

Die Analyse der hypovaskularisierten Lebertumoren ergab keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Remission.

Tabelle 68 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Multiple logistische Regression der Parameter für eine Remission (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
Hepatozelluläre			
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>	-52,5090	0,0781
	e	6,5550	0,0672
	u	554,7170	0,2462

Abkürzungen: e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.5.3.2 mRECIST Kriterien

Die multiple logistische Regressionsanalyse wies keine signifikanten Ergebnisse auf.

Tabelle 69a Hypovaskularisierte Lebertumoren: Multiple logistische Regression der Parameter für eine Remission (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	-0,3086	0,991
	sd	0,0630	0,247
	e	-0,4642	0,900
	u	-46,7291	0,915
Hepatozelluläre		-37,01	0,297
Phase	<i>Achsenabschnitt α</i>		
	sd	0,0005	0,986
	e	4,7150	0,275
	u	258,8	0,669

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

Tabelle 69b Hypovaskularisierte Lebertumoren: Multiple logistische Regression der Parameter für einen Progress (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	Regressions- koeffizient β	p-Wert
DCE, portalvenös und venös	<i>Achsenabschnitt α</i>	0,5453	0,136
	Δ m	-0,0425	0,138
	Δ e	-3,0027	0,116

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie)

9.5.4 ROC–Analyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

9.5.4.1 RECIST 1.1 Kriterien

Abbildung 42 stellt die ROC-Kurve zur Unterscheidung der Fälle der hypovaskularisierten Lebertumoren mit und ohne Remission nach RECIST 1.1 und Abbildung 43 A und B die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress nach RECIST 1.1 dar. Tabelle 70 stellt die Flächen unter den Kurven dar. Die Youden-Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 71 dargestellt.

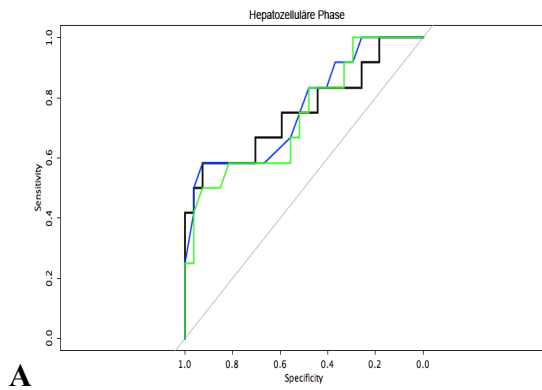


Abbildung 42 A: Hypovaskularisierte Lebertumoren, ROC–Kurvenanalyse – Remission (RECIST 1.1)

A: Hepatozelluläre Phase (schwarz=e + u)

Farben: Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

In der hepatozellulären Phase erhielten wir mit einer Fläche unter der Kurve von 0,77 für die Entropie die beste Unterscheidung zwischen Fällen mit Remission und Fällen ohne Remission.

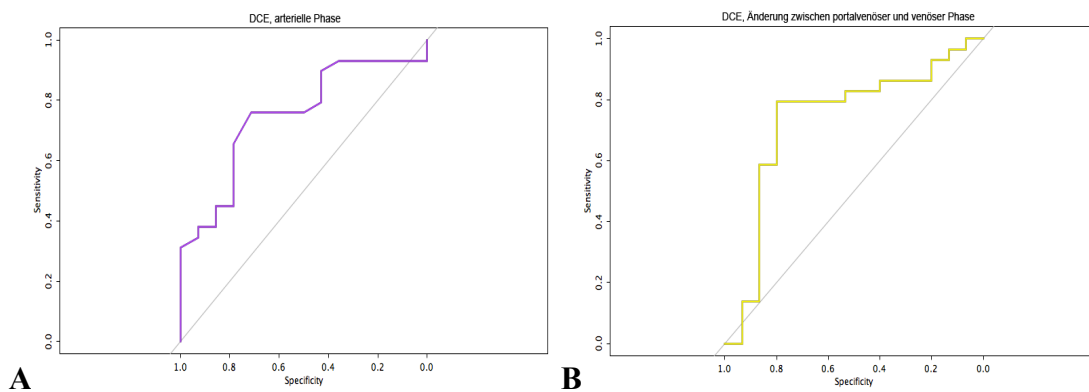


Abbildung 43 A und B: Hypovaskularisierte Lebertumoren, ROC–Kurvenanalyse – Progress (RECIST 1.1)

A: DCE, arterielle Phase; **B:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase

Farben: Lila=Wölbung, Gelb=Mittelwert

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt)

Die Fläche unter der Kurve für die Wölbung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress betrug 0,75. Für die Änderung des Mittelwertes zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs betrug die Fläche unter der Kurve 0,73.

Tabelle 70 Hypovaskularisierte Lebertumoren: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC-Kurve
PR und SD/PD	Hepatozelluläre Phase	e + u	0,76
		e	0,77
		u	0,74
PD und SD/PR	DCE, arteriell	k	0,75
	DCE, portalvenös und venös	Δ m	0,73

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Tabelle 71 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Youden-Index	Optimale Trennwert	Sens, (%)	Spez, (%)
PR und SD/PD	Hepatozellulär					
	e Phase	e	0,51	7,35	58,3	92,6
		u	0,43	0,0080	50,0	92,6
PD und SD/PR	DCE, arteriell	k	0,47	2,55	75,9	71,4
	DCE, portalvenös					
	und venös	Δ m	0,59	4,40	79,3	80,0

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.5.4.2 mRECIST Kriterien

Die ROC-Kurven zur Unterscheidung des Therapieansprechens der mRECIST Kriterien sind in den Abbildungen 44 und 45 dargestellt. Abbildung 44 A-D stellt die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle der hypovaskularisierten Lebertumoren mit und ohne Remission und Abbildung 45 A-C die ROC-Kurven zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Progress dar. Tabelle 72 zeigt die Flächen unter den Kurven. Die Youden-Indices der ROC-Kurven mit den dazugehörigen optimalen Trennwerten der signifikanten Texturparameter sind in Tabelle 73 dargestellt.

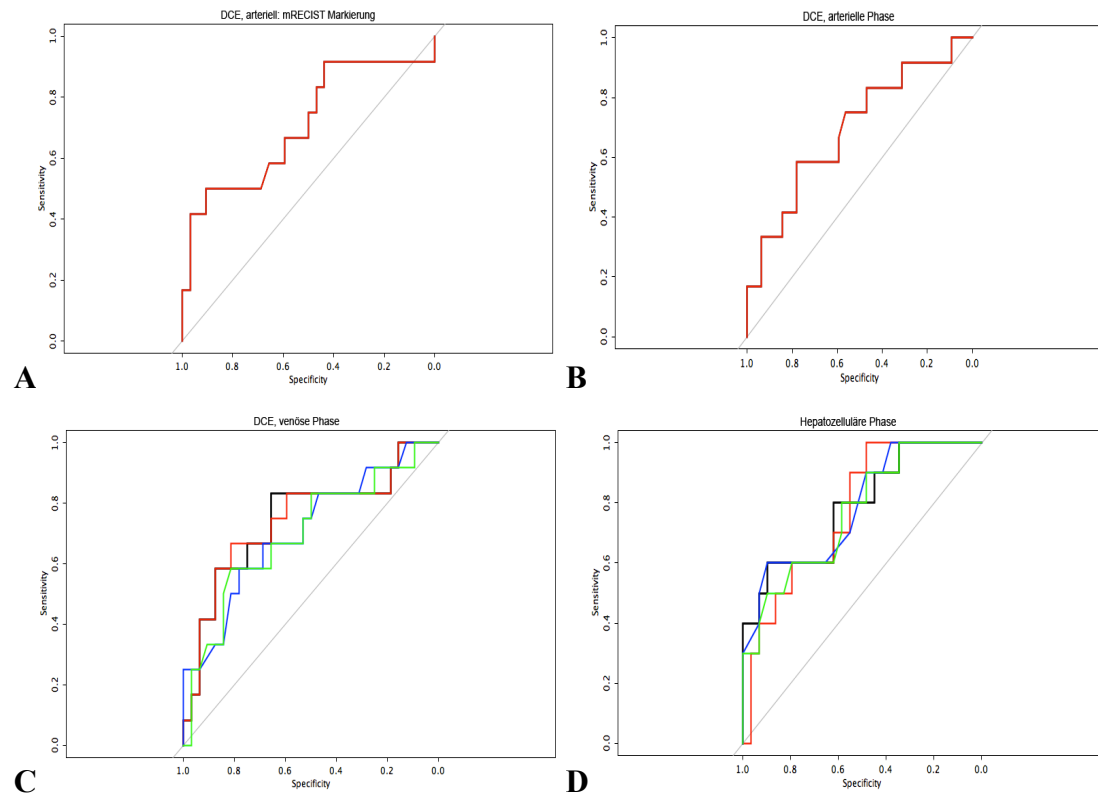


Abbildung 44 A-D: Hypovaskularisierte Lebertumoren, ROC-Kurvenanalyse – Remission (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C:** DCE, venöse Phase (schwarz=sd + e + u); **D:** Hepatozelluläre Phase (schwarz=sd + e + u)

Farben: Rot=Standardabweichung, Blau=Entropie, Grün=Uniformität

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); Δ , Delta (gr. Differenz)

Für die Standardabweichung der mRECIST Markierung in der arteriellen Phase des DCE-MRTs betrug die Fläche unter der Kurve zur Unterscheidung der Fälle mit und ohne Remission 0,71. In der venösen Phase des DCE-MRTs war die beste Unterscheidung mit der Kombination aus Standardabweichung, Entropie und Uniformität sowie mit der Standardabweichung mit einer jeweiligen Fläche unter der Kurve von 0,74 möglich. In der hepatozellulären Phase tat dies für die gleiche Kombination von Texturparametern sowie für die Entropie mit einer Fläche unter der Kurve von 0,79 zu.

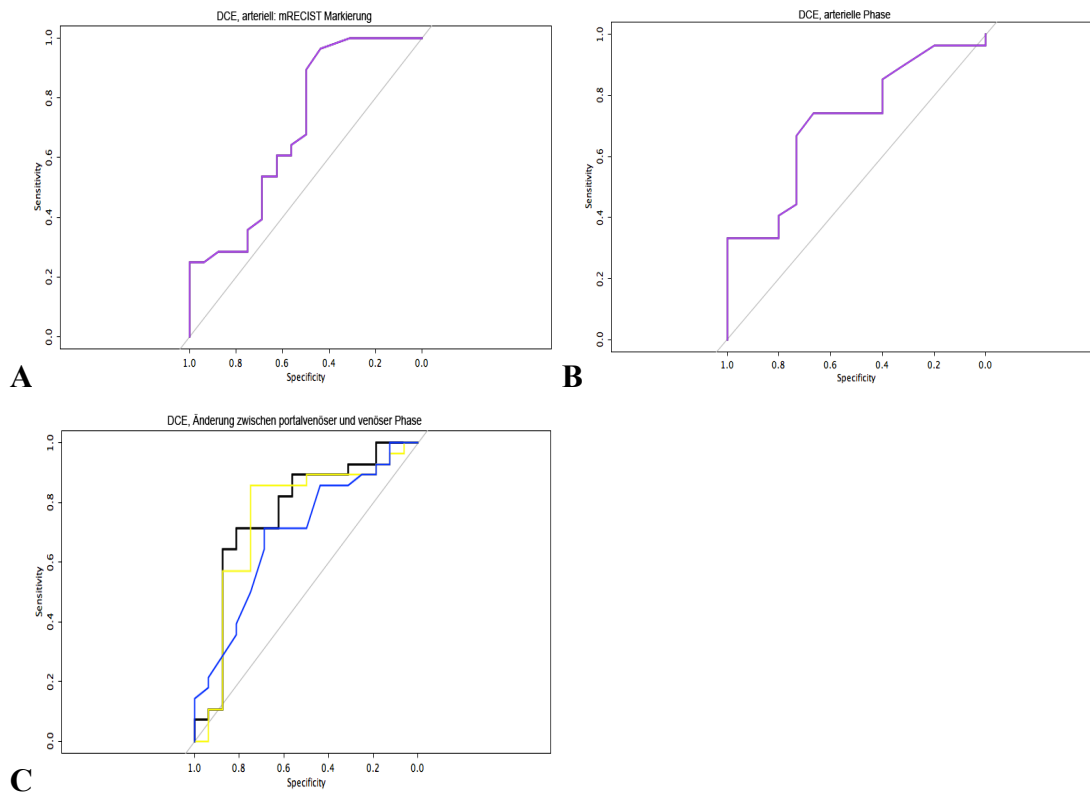


Abbildung 45 A-C: Hypovaskularisierte Lebertumoren, ROC-Kurvenanalyse – Progress (mRECIST)

A: DCE, arteriell: mRECIST Markierung; **B:** DCE, arterielle Phase; **C:** DCE, Änderung zwischen portalvenöser und venöser Phase (schwarz= $\Delta m + \Delta e$)

Farben: Lila=Wölbung, Gelb=Mittelwert, Blau=Entropie

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert); e, Entropy (engl. Entropie)

Zur Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Progress betrug die Fläche unter der Kurve für die Wölbung der mRECIST Markierung in der arteriellen Phase 0,70. Im DCE-MRT betrug die Fläche unter der Kurve für die Wölbung in der arteriellen Phase 0,72. Die Fläche unter der Kurve für die Kombination der Änderung von Mittelwert und Entropie zwischen portalvenöser und venöser Phase des DCE-MRTs betrug 0,76.

Tabelle 72 Hypovaskularisierte Lebertumoren: ROC-Kurvenanalyse – Flächen unter den Kurven der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	Parameter	Fläche der ROC-Kurve
PR und SD/PD	DCE, arteriell: mRECIST		
	Markierung	sd	0,71
	DCE, arteriell	sd	0,69
	DCE, venös	sd + e + u	0,74
		sd	0,74
		e	0,71
		u	0,70
	Hepatozelluläre Phase	sd + e + u	0,79
		sd	0,77
		e	0,79
		u	0,77
PD und SD/PR	DCE, arteriell: mRECIST		
	Markierung	k	0,70
	DCE, arteriell	k	0,72
	DCE, portalvenös und venös	$\Delta m + \Delta e$	0,76
		Δm	0,75
		Δe	0,69

Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

Tabelle 73 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Youden-Indices der ROC-Kurven – Optimale Trennwerte der signifikanten Texturparameter (mRECIST)

Unterscheidung g von	Sequenz, Phase	Parameter	Youden -Index	Optimale r Trennwert	Sens , (%)	Spez , (%)
PR und SD/PD	DCE, arteriell: mRECIST					
	Markierung	sd	0,41	61,25	50,0	90,6
	DCE, arteriell	sd	0,36	52,60	58,3	78,1
	DCE, venös	sd	0,48	53,3	66,7	81,3
		e	0,36	7,40	58,3	78,1
		u	0,40	0,0068	58,3	81,3
	Hepatozellulär					
	e Phase	sd	0,48	39,90	100	48,3
		e	0,50	7,35	60,0	89,7
		u	0,40	0,0080	50,0	89,7
PD und SD/PR	DCE, arteriell: mRECIST					
	Markierung	k	0,40	2,25	96,4	43,8
	DCE, arteriell	k	0,41	2,55	74,1	66,7
	DCE, portalvenös					
	und venös	Δ m	0,61	4,40	85,7	75,0
		Δ e	0,40	-0,05	71,4	68,8

Abkürzungen: Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); k, Kurtosis (engl. Wölbung); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.5.5 ROC-Kurvenvergleich (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

In Tabelle 74 sind die Ergebnisse des ROC-Kurvenvergleichs mit der DeLong Methode für die RECIST 1.1 Kriterien und in Tabelle 75 für die mRECIST Kriterien dargestellt. Es resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der Texturparameter einer Sequenz.

9.5.5.1 RECIST 1.1 Kriterien

Tabelle 74 Hypovaskularisierte Lebertumoren: ROC-Kurvenvergleich nach DeLong Methode –Ergebnisse (RECIST 1.1)

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	ROC-Kurve 1	ROC-Kurve 2	p-Wert
PR und SD/PD	Hepatozelluläre Phase	e + u	e	0,7661
		e + u	u	0,7598
		e	u	0,2922

Abkürzungen: Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Regress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität)

9.5.5.2 mRECIST Kriterien**Tabelle 75 Hypovaskularisierte Lebertumoren: ROC-Kurvenvergleich nach DeLong Methode –Ergebnisse (mRECIST)**

Unterscheidung von	Sequenz, Phase	ROC-Kurve 1	ROC-Kurve 2	p-Wert
PR und SD/PD	DCE, venös	sd + e + u	sd	0,8317
		sd + e + u	e	0,9228
		sd + e + u	u	0,665
		sd	e	0,8423
		sd	u	0,9826
		e	u	0,5474
	Hepatozelluläre Phase	sd + e + u	sd	1
		sd + e + u	e	0,4795
		sd + e + u	u	0,4323
		sd	e	0,4631
		sd	u	0,4272
		e	u	0,7111
PD und SD/PR	DCE, portalvenös und venös	$\Delta m + \Delta e$	Δm	0,8
		$\Delta m + \Delta e$	Δe	0,3326
		Δm	Δe	0,5680

Abkürzungen: Abkürzungen: ROC, Receiver Operating Characteristic; PR, Partial Response (engl. Regress); SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress); DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); Δ , Delta (gr. Differenz); m, Mean (engl. Mittelwert)

9.5.6 Überlebenszeitanalyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

Bei den Fällen mit hypovaskularisierten Lebertumoren betrug das mediane Gesamtüberleben 15,95 Monate mit einer Spanne von 7,13 bis 88,38 Monaten. In Tabelle 76 sind die Ergebnisse und in den Abbildungen 46 und 47 die Kaplan-Meier Kurven, jeweils unterteilt nach dem besten Gesamtansprechen für die RECIST 1.1 und die mRECIST Kriterien, dargestellt.

Tabelle 76 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 und mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Kategorie	Median (m)	Konfidenzintervall (m)		1. Quartil (m)	3. Quartil (m)
		Untergrenze	Obergrenze		
RECIST					
1.1					
PR (n=13)	21,65	8,02	88,38	18,27	45,60
SD (n=21)	14,26	7,23	58,58	11,37	20,76
PD (n=10)	12,37	7,13	19,78	8,95	13,69
mRECIST					
PR (n=12)	32,13	12,02	88,38	17,96	52,62
SD (n=28)	13,10	7,23	43,63	9,76	19,83
PD (n=4)	13,32	7,13	18,33	11,32	15,03
Gesamt (n=44)	15,95	7,13	88,38	11,86	21,43

Abkürzungen: m, Monate; PR, Partial Response (engl. Partielle Remission); n, Anzahl; SD, Stable Disease (engl. Stabiler Zustand); PD, Progressive Disease (engl. Progress)

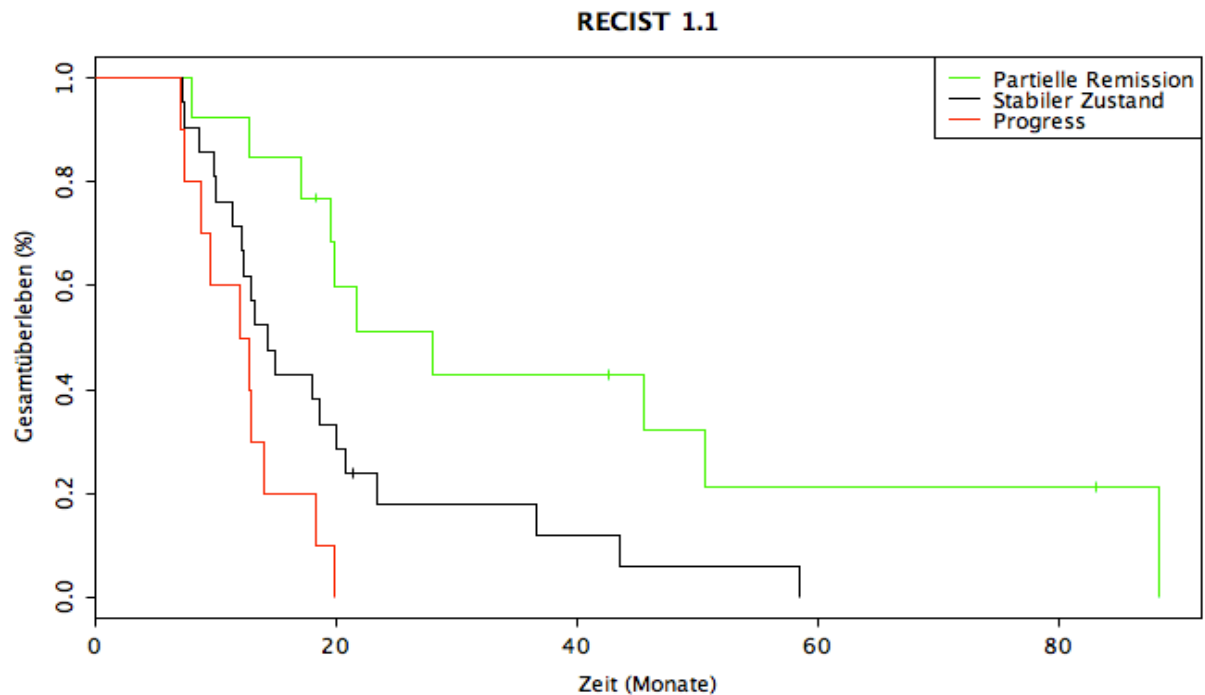


Abbildung 46: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der RECIST 1.1 Kriterien nach Kaplan-Meier

Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Fälle mit einer Remission (n=13) 21,65 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand (n=21) 14,26 Monate und für die Fälle mit einem Progress (n=10) 12,37 Monate. Der LogRank Test zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Kategorien des besten Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 ($p=0,000642$).

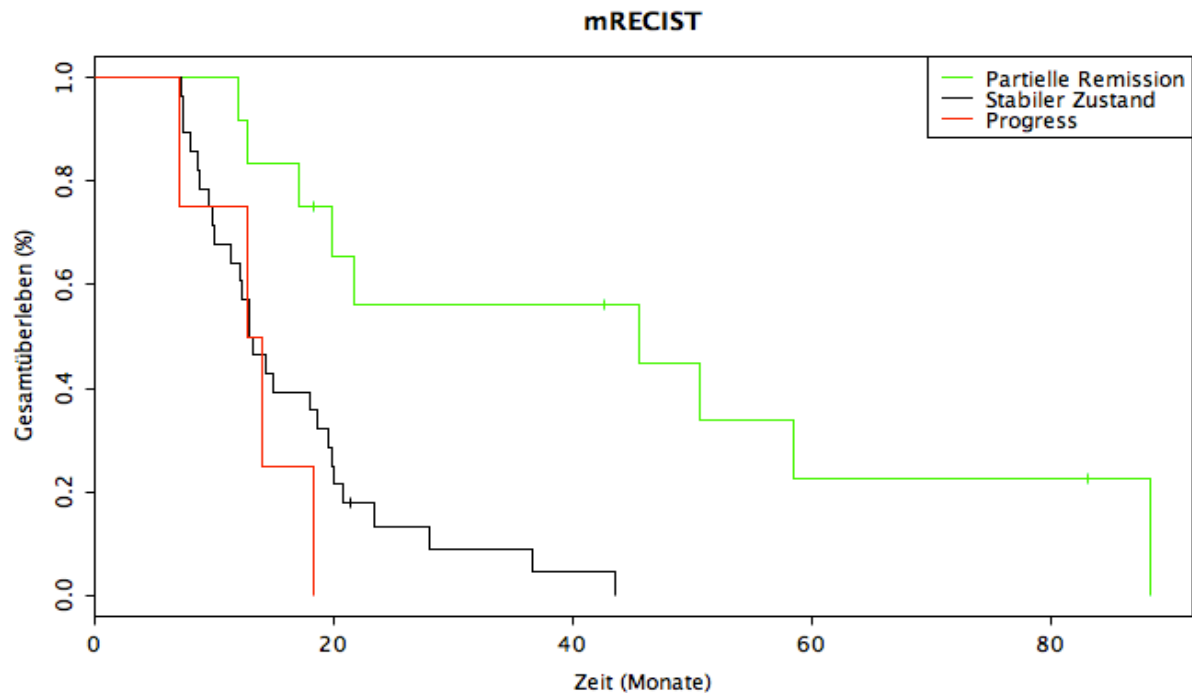


Abbildung 47: Hypovaskularisierte Lebertumoren, Gesamtüberleben der Kategorien der mRECIST Kriterien nach Kaplan-Meier

Für die Fälle mit einer Remission ($n=12$) betrug das mediane Gesamtüberleben 32,13 Monate, für die Fälle mit einem stabilen Zustand ($n=28$) 13,10 Monate und für die Fälle mit einem Progress ($n=4$) 13,32 Monate. Mit dem LogRank Test konnte ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kategorien des besten Gesamtansprechens nach mRECIST nachgewiesen werden ($p=0,000872$).

9.5.7 Cox-Regressionsanalyse (Hypovaskularisierte Lebertumoren)

Die signifikanten Ergebnisse sind unter 9.5.7.1 – 9.5.7.3 dargestellt. Eine komplette Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 111-113 im Anhang 2. Die mTTP der Fälle mit hypovaskularisierten Lebertumoren nach RECIST 1.1 und mRECIST betrug jeweils 6,4 Monate.

9.5.7.1 RECIST 1.1 Kriterien

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen den Texturparametern zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung und der mTTP nach RECIST 1.1.

9.5.7.2 mRECIST Kriterien**Tabelle 77 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)**

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell:					
mRECIST					
Markierung	k	0,0481	1,863	1,005	3,454
DWI, b=50 s/mm^2	u	0,0388	3,8*10 ¹⁰	3484	4,1*10 ²⁰
DWI, b=400					
s/mm^2	s	0,0236	9,002	1,343	60,32

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); k, Kurtosis (engl. Wölbung); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); u, Uniformity (engl. Uniformität); s, Skewness (engl. Schiefe)

Die Wölbung der mRECIST Markierungen in der arteriellen Phase des DCE-MRTs zeigte mit einer Hazard-Ratio (KI) von 1,863 (1,005-3,454) (p=0,0481) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Das Risiko eines Progresses war bei einem Anstieg der Wölbung um eine Einheit 1,863-fach (um 86,3 %) erhöht. Im DWI-MRT (b=50 s/mm²) wies die Uniformität mit einer Hazard-Ratio (KI) von 3,8*10¹⁰ (3484-4,1*10²⁰) (p=0,0388) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP auf. Bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit war das Risiko eines Progresses 3,8*10¹⁰-fach (um 380*10⁸ %) erhöht. Im DWI-MRT (b=400 s/mm²) hatte die Schiefe mit einer Hazard-Ratio (KI) von 9,002 (1,343-60,32) (p=0,0236) einen signifikanten Zusammenhang mit der TTP. Stieg die Schiefe um eine Einheit, war das Risiko eines Progresses 9,002-fach (um 800,2 %) erhöht.

9.5.7.3 Gesamtüberleben**Tabelle 78 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben**

Sequenz, Phase	TP	p-Wert	Hazard-Ratio	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
DCE, arteriell	e	0,0386	0,5797	0,3458	0,9719
	u	0,0341	$7,2 \cdot 10^{29}$	170,8	$3 \cdot 10^{57}$
DCE, portalvenös	e	0,0424	0,5274	0,2843	0,9784
	u	0,0363	$6,2 \cdot 10^{33}$	145,7	$2,7 \cdot 10^{65}$
Hepatozelluläre					
Phase	m	0,0437	0,993	0,9862	0,9998
DWI, b=800					
s/mm^2	e	0,0229	0,5907	0,3753	0,9298
	u	0,00148	$2 \cdot 10^6$	260,4	$1,5 \cdot 10^{10}$
DCE, portalvenös und venös	Δk	0,0221	0,3186	0,1197	0,8483

Abkürzungen: TP, Texturparameter; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); m, Mean (engl. Mittelwert); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz); k, Kurtosis (engl. Wölbung)

In der arteriellen Phase des DCE-MRTs zeigten die Entropie und die Uniformität mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,5797 (0,3458-0,9719) ($p=0,0386$) und von $7,2 \cdot 10^{29}$ (170,8- $3 \cdot 10^{57}$) ($p=0,0341$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit war das Sterberisiko 0,5797-fach (um 42 % vermindert) und bei einem Anstieg der Uniformität $7,2 \cdot 10^{29}$ -fach (um $720 \cdot 10^{27}$ %) erhöht. In der portalvenösen Phase des DCE-MRTs wiesen ebenfalls die Entropie und die Uniformität mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,5274 (0,2843-0,9784) ($p=0,0424$) und von $6,2 \cdot 10^{33}$ (145,7- $2,7 \cdot 10^{65}$) ($p=0,0363$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben

auf. Stieg die Entropie um eine Einheit, war das Sterberisiko 0,5274-fach (um 47,3 % vermindert). Stieg die Uniformität um eine Einheit, war das Sterberisiko $6,2 \cdot 10^{33}$ -fach (um $620 \cdot 10^{31}$ %) erhöht. In der hepatozellulären Phase erhielten wir für den Mittelwert mit einer Hazard-Ratio (KI) von 0,993 (0,9862-0,9998) ($p=0,0437$) einen signifikanten Zusammenhang. Stieg der Mittelwert um eine Einheit, war das Sterberisiko 0,993-fach (um 0,7 % vermindert). Im DWI-MRT ($b=800 \text{ s/mm}^2$) wiesen nochmals die Entropie und die Uniformität mit einer jeweiligen Hazard-Ratio (KI) von 0,5907 (0,3753-0,9298) ($p=0,0229$) und von $2 \cdot 10^6$ (260,4- $1,5 \cdot 10^{10}$) ($p=0,00148$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben auf. Bei einem Anstieg der Entropie um eine Einheit war das Sterberisiko 0,5907-fach (um 40,9 % vermindert) und bei einem Anstieg der Uniformität um eine Einheit war das Sterberisiko $2 \cdot 10^6$ -fach (um $200 \cdot 10^4$ %) erhöht. Die Änderung der Wölbung zwischen der portalvenösen und der venösen Phase im DCE-MRT wies mit einer Hazard-Ratio (KI) von 0,3186 (0,1197-0,8483) ($p=0,0221$) ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang auf. Stieg die Änderung der Wölbung um eine Einheit, war das Sterberisiko 0,3186-fach (um 68,1 % vermindert).

10. Anhang 2

10.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 79 Übersicht der Markierungen pro Sequenz (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Tumor 1 (Missings), n	Tumor 2 (Missings), n
Sequenz der		
Therapiebeurteilung	222 (3)	160 (2)
DCE-MRT,		
arterielle Phase	213 (12)	162 (0)
portalvenöse Phase	217 (8)	162 (0)
venöse Phase	216 (9)	162 (0)
Hepatozelluläre Phase	176 (49)	135 (27)
DWI-MRT,		
b=50 s/mm^2	168 (57)	137 (25)
b=400 s/mm^2	80 (145)	66 (96)
b=800 s/mm^2	146 (79)	118 (44)

Abkürzungen: n, Anzahl; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung)

Tabelle 80 Übersicht der Markierungen pro Sequenz (mRECIST)

Sequenz, Phase	Tumor 1 (Missings), n	Tumor 2 (Missings), n
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	218 (7)	133 (4)

Abkürzungen: n, Anzahl; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie

10.2 Analytische Statistik: Gesamtkollektiv

Tabelle 81 Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,6157
	<i>sd</i>	0,03035
	s	0,6155
	k	0,3402
	<i>e</i>	0,03612
	<i>u</i>	0,0354
portalvenöse Phase	m	0,5093
	sd	0,1619
	s	0,7633
	k	0,47
	e	0,1148
	u	0,07942
venöse Phase	m	0,4185
	sd	0,07943
	s	0,2799
	k	0,3352
	e	0,05439
	u	0,05573
Hepatozelluläre Phase	m	0,05647
	sd	0,09642
	s	0,6498
	k	0,9608
	<i>e</i>	0,01089
	<i>u</i>	0,01632
DWI-MRT,		

b=50 s/mm ²	m	0,8318
	sd	0,2839
	s	0,2176
	k	0,3662
	e	0,6911
	u	0,6146
b=400 s/mm ²	m	0,2854
	sd	0,06577
	s	0,04092
	k	0,1814
	e	0,7334
	u	0,8101
b=800 s/mm ²	m	0,7115
	sd	0,4766
	s	0,1097
	k	0,8926
	e	0,8097
	u	0,5527
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,6953
	Δ sd	0,2535
	Δ s	0,9049
	Δ k	0,6567
	Δ e	0,4348
	Δ u	0,5311
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,1461
	Δ sd	0,8891
	Δ s	0,5757
	Δ k	0,7927
	Δ e	0,5744
	Δ u	0,8748
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,3711
	Δ sd	0,5247

Δs	0,6567
Δk	0,7708
Δe	0,4579
Δu	0,3962

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 82 Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,6609
	sd	0,8429
	s	0,4912
	k	0,07564
	e	0,6214
	u	0,7539
portalvenöse Phase	m	0,8767
	sd	0,1877
	s	0,9681
	k	0,3658
	e	0,1843
	u	0,2827
venöse Phase	m	0,852
	sd	0,4684
	s	0,2227
	k	0,2705
	e	0,4412

	u	0,5483
Hepatozelluläre Phase	m	0,5688
	sd	0,1696
	s	0,05909
	k	0,7027
	e	0,6935
	u	0,7852
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,08726
	sd	0,3407
	s	0,4463
	k	0,9769
	e	0,5656
	u	0,516
b=400 s/mm ²	m	0,04053
	sd	0,0421
	s	0,224
	k	0,2487
	e	0,1537
	u	0,1981
b=800 s/mm ²	m	0,1451
	sd	0,183
	s	0,1644
	k	0,9197
	e	0,4388
	u	0,5186
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,7092
	Δ sd	0,5329
	Δ s	0,3289
	Δ k	0,1541
	Δ e	0,6278
	Δ u	0,8937

portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,01484
	Δsd	0,4309
	Δs	0,7122
	Δk	0,3753
	Δe	0,1261
	Δu	0,2787
arterielle und venöse Phase	Δm	0,3553
	Δsd	0,982
	Δs	0,8863
	Δk	0,457
	Δe	0,8573
	Δu	0,9816

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 83 Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,411
	sd	0,4132
	s	0,06308
	k	0,5181
	e	0,4671
	u	0,6102
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,4293

	sd	0,2518
	s	0,07451
	k	0,9174
	e	0,2332
	u	0,187
portalvenöse Phase	m	0,8498
	sd	0,783
	s	0,8674
	k	0,7832
	e	0,7694
	u	0,6749
	m	0,8675
venöse Phase	sd	0,4508
	s	0,8039
	k	0,9892
	e	0,4344
	u	0,4954
Hepatozelluläre Phase	m	0,07879
	sd	0,07428
	s	0,06884
	k	0,1271
	e	0,04982
	u	0,09356
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	m	0,8084
	sd	0,1903
	s	0,9201
	k	0,2205
	e	0,08112
	u	0,1129
	m	0,0926
b=400 s/mm ²	sd	0,12
	s	0,9876

b=800 s/mm ²	k	0,5782
	e	0,06756
	u	0,06263
	m	0,9336
	sd	0,7265
	s	0,8631
	k	0,5519
	e	0,5444
	u	0,6769
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,09963
	Δ sd	0,02464
	Δ s	0,4614
	Δ k	0,5604
	Δ e	0,0592
	Δ u	0,1105
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,2283
	Δ sd	0,1962
	Δ s	0,5973
	Δ k	0,6037
	Δ e	0,3381
	Δ u	0,6948
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,3828
	Δ sd	0,1751
	Δ s	0,2557
	Δ k	0,896
	Δ e	0,1897
	Δ u	0,2092

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

Tabelle 84 Gesamtkollektiv: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,131
	sd	0,3595
	s	0,8485
	k	0,06251
	e	0,1389
	u	0,207
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,3545
	sd	0,3842
	s	0,6161
	k	0,0834
	e	0,2317
	u	0,3498
portalvenöse Phase	m	0,309
	sd	0,1129
	s	0,955
	k	0,2015
	e	0,05872
	u	0,08561
venöse Phase	m	0,4712
	sd	0,4069
	s	0,7122
	k	0,1587
	e	0,4015
	u	0,5406
Hepatozelluläre Phase	m	0,971
	sd	0,1278

	s	0,07812
	k	0,6582
	e	0,3213
	u	0,4265
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,53
	sd	0,9318
	s	0,05848
	k	0,2537
	e	0,6438
	u	0,6399
b=400 s/mm ²	m	0,04947
	sd	0,1212
	s	0,742
	k	0,3509
	e	0,2098
	u	0,2879
b=800 s/mm ²	m	0,1371
	sd	0,07616
	s	0,8733
	k	0,5938
	e	0,1975
	u	0,2848
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,4647
	Δ sd	0,5165
	Δ s	0,9304
	Δ k	0,6359
	Δ e	0,9523
	Δ u	0,5408
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,03417
	Δ sd	0,1897
	Δ s	0,5285

arterielle und venöse Phase	Δk	0,3636
	Δe	0,06599
	Δu	0,1276
	Δm	0,7478
	Δsd	0,6492
	Δs	0,945
	Δk	0,7651
	Δe	0,384
	Δu	0,6034

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 85 Gesamtkollektiv: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,611	1,002	0,9954	1,008
	sd	0,701	1,003	0,9872	1,019
	s	0,846	1,069	0,5449	2,098
	k	0,840	0,9659	0,6756	1,381
	e	0,6	1,164	0,6597	2,055
	u	0,763	2,3*10 ⁻⁵	1,8*10 ⁻³⁵	2,9*10 ²³
portalvenöse Phase	m	0,416	1,003	0,9955	1,011
	sd	0,375	1,008	0,9905	1,026
	s	0,392	1,39	0,6537	2,957
	k	0,898	0,9769	0,6824	1,399

venöse Phase	e	0,352	1,327	0,7311	2,41
	u	0,43	$9,4 \cdot 10^{-13}$	$1,2 \cdot 10^{-42}$	$7,1 \cdot 10^{17}$
	m	0,409	1,003	0,9955	1,011
	sd	0,223	1,012	0,993	1,031
	s	0,681	1,163	0,566	2,391
	k	0,676	0,9238	0,6369	1,34
	e	0,151	1,518	0,8592	2,682
	u	0,265	$6,1 \cdot 10^{-16}$	$1,1 \cdot 10^{-42}$	$3,5 \cdot 10^{11}$
	m	0,663	0,9986	0,9922	1,005
	sd	0,881	0,9988	0,9829	1,015
	s	0,215	1,492	0,7928	2,809
	k	0,627	1,045	0,8742	1,25
	e	0,989	1,005	0,4963	2,036
Hepatozelluläre Phase	u	0,826	$2,6 \cdot 10^{-5}$	$3,8 \cdot 10^{-46}$	$1,7 \cdot 10^{36}$
	m	0,902	0,9995	0,9914	1,008
	sd	0,996	0,9999	0,968	1,033
	s	0,696	1,168	0,535	2,552
	k	0,132	0,6699	0,398	1,128
	e	0,277	1,324	0,7982	2,195
	u	0,203	$2,3 \cdot 10^{-7}$	$1,4 \cdot 10^{-17}$	3743
	m	0,21	1,019	0,9892	1,05
	sd	0,395	1,027	0,9654	1,093
	s	0,71	0,8164	0,2801	2,38
	k	0,408	0,7125	0,3189	1,592
	e	0,431	1,264	0,7059	2,262
	u	0,335	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$8,5 \cdot 10^{-15}$	61507
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	m	0,748	1,004	0,9804	1,028
	sd	0,874	1,007	0,9279	1,092
	s	0,498	0,7202	0,2788	1,86
	k	0,414	0,9382	0,8049	1,094
b=400 s/mm ²	m	0,748	1,004	0,9804	1,028
	sd	0,874	1,007	0,9279	1,092
	s	0,498	0,7202	0,2788	1,86
	k	0,414	0,9382	0,8049	1,094
b=800 s/mm ²	m	0,748	1,004	0,9804	1,028
	sd	0,874	1,007	0,9279	1,092
	s	0,498	0,7202	0,2788	1,86
	k	0,414	0,9382	0,8049	1,094

	e	0,727	0,9201	0,5763	1,469
	u	0,717	4,173	$1,9 \cdot 10^{-3}$	9399
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δm	0,712	1,002	0,9896	1,015
	Δsd	0,349	1,017	0,982	1,053
	Δs	0,414	1,455	0,5912	3,583
	Δk	0,92	1,029	0,5881	1,8
	Δe	0,416	1,614	0,51	5,105
	Δu	0,3	$4,0 \cdot 10^{-29}$	$7,2 \cdot 10^{-83}$	$2,1 \cdot 10^{25}$
portalvenöse und venöse					
Phase	Δm	0,997	0,9999	0,9646	1,037
	Δsd	0,352	1,032	0,966	1,102
	Δs	0,485	0,6412	0,1842	2,232
	Δk	0,49	0,7439	0,3211	1,723
	Δe	0,0396	7,443	1,1	50,37
	Δu	0,198	$1,5 \cdot 10^{-47}$	$8,3 \cdot 10^{-119}$	$2,6 \cdot 10^{24}$
arterielle und venöse Phase					
	Δm	0,726	1,002	0,99	1,015
	Δsd	0,16	1,026	0,9898	1,064
	Δs	0,82	1,097	0,494	2,437
	Δk	0,756	0,9242	0,5623	1,519
	Δe	0,0469	3,266	1,017	10,49
	Δu	0,122	$5,0 \cdot 10^{-41}$	$3,6 \cdot 10^{-92}$	$7,0 \cdot 10^{10}$

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 86 Gesamtkollektiv: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	<i>m</i>	<i>0,0283</i>	<i>1,009</i>	<i>1,001</i>	<i>1,016</i>
	sd	0,614	0,9951	0,9762	1,014
	s	0,243	1,607	0,7243	3,564
	<i>k</i>	<i>0,0298</i>	<i>1,605</i>	<i>1,047</i>	<i>2,459</i>
	e	0,691	0,8907	0,5032	1,577
	u	0,644	7,5*10 ⁷	2,8*10 ⁻²⁶	2,0*10 ⁴¹
DCE-MRT,					
arterielle Phase					
	m	0,423	1,003	0,9961	1,009
	sd	0,608	1,004	0,9884	1,02
	s	0,387	1,388	0,66	2,918
	k	0,454	1,15	0,7978	1,657
	e	0,387	1,297	0,7196	2,339
	u	0,66	5,3*10 ⁻⁸	4,9*10 ⁻⁴⁰	5,7*10 ²⁴
portalvenöse Phase					
	m	0,968	1	0,9923	1,008
	sd	0,997	1	0,9812	1,019
	s	0,118	1,867	0,8537	4,082
	k	0,433	1,147	0,8136	1,618
	e	0,797	1,087	0,5752	2,055
	u	0,949	0,1011	2,6*10 ⁻³²	4,0*10 ²⁹
venöse Phase					
	m	0,928	1	0,9924	1,008
	sd	0,617	1,005	0,9853	1,025
	s	0,231	1,585	0,7454	3,372
	k	0,664	1,084	0,7531	1,561
	e	0,327	1,364	0,7334	2,537
	u	0,584	1,7*10 ⁻⁸	2,4*10 ⁻³⁶	1,2*10 ²⁰

Hepatozelluläre Phase	m	0,175	0,9951	0,9881	1,002
	sd	0,603	0,9952	0,9771	1,014
	s	0,0564	1,951	0,982	3,875
	k	0,118	1,159	0,9633	1,394
	e	0,634	0,8294	0,3836	1,793
	u	0,638	$1,3 \cdot 10^{10}$	$9,5 \cdot 10^{-33}$	$1,8 \cdot 10^{52}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,793	0,9988	0,9897	1,008
	sd	0,455	1,013	0,9788	1,049
	s	0,365	1,484	0,6314	3,49
	k	0,553	0,8549	0,509	1,436
	e	0,129	1,576	0,8756	2,837
	u	0,183	$4,7 \cdot 10^{-9}$	$2,7 \cdot 10^{-21}$	8422
b=400 s/mm ²	m	0,589	1,009	0,9777	1,04
	sd	0,121	1,054	0,9864	1,126
	s	0,863	0,8988	0,2686	3,008
	k	0,646	0,8356	0,388	1,8
	e	0,0903	1,791	0,9125	3,516
	u	0,145	$2,1 \cdot 10^{-10}$	$2,0 \cdot 10^{-23}$	2221
b=800 s/mm ²	m	0,857	0,9975	0,9706	1,025
	sd	0,603	1,023	0,9395	1,113
	s	0,896	1,059	0,451	2,485
	k	0,402	0,9377	0,8067	1,09
	e	0,981	0,9937	0,599	1,649
	u	0,765	3,817	$5,8 \cdot 10^{-4}$	25190
DCE-MRT,					
arterielle und					
portalvenöse Phase	Δ m	0,12	0,9898	0,9771	1,003
	Δ sd	0,339	0,984	0,952	1,017
	Δ s	0,348	1,576	0,6092	4,075
	Δ k	0,903	1,037	0,5752	1,871
	Δ e	0,268	0,5446	0,1858	1,597
	Δ u	0,549	$1,2 \cdot 10^{15}$	$5,7 \cdot 10^{-35}$	$2,6 \cdot 10^{64}$

portalvenöse und venöse

Phase	Δm	0,804	1,005	0,9663	1,045
	Δsd	0,098	1,063	0,9888	1,142
	Δs	0,511	0,6313	0,16	2,491
	Δk	0,35	0,6595	0,2754	1,579
	Δe	0,00679	19,5	2,27	167,5
	Δu	0,142	$1,8 \cdot 10^{-61}$	$2,6 \cdot 10^{-142}$	$2,0 \cdot 10^{20}$

arterielle und venöse

Phase	Δm	0,159	0,9911	0,9788	1,004
	Δsd	0,869	0,9975	0,969	1,027
	Δs	0,716	1,164	0,514	2,634
	Δk	0,659	0,8868	0,5198	1,513
	Δe	0,879	1,082	0,3945	2,966
	Δu	0,801	$8,4 \cdot 10^{-6}$	$2,4 \cdot 10^{-45}$	$2,9 \cdot 10^{34}$

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 87 Gesamtkollektiv: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,688	0,9987	0,9925	1,005
	sd	0,351	0,9927	0,9775	1,008
	s	0,218	1,4747	0,7951	2,735

	k	0,122	1,4682	0,9025	2,388
	e	0,537	0,866	0,5485	1,367
	u	0,822	$1,2 \cdot 10^3$	$2,3 \cdot 10^{-24}$	$5,8 \cdot 10^{29}$
<hr/>					
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,714	1,0011	0,9953	1,007
	sd	0,461	1,0057	0,9906	1,021
	s	0,971	1,0114	0,5447	1,878
	k	0,864	0,9726	0,7069	1,338
	e	0,63	1,1244	0,6978	1,812
	u	0,728	$2,1 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-31}$	$3,8 \cdot 10^{21}$
portalvenöse Phase	m	0,94	1,0002	0,9942	1,006
	sd	0,623	1,0041	0,9878	1,021
	s	0,765	0,9121	0,4993	1,666
	k	0,407	0,8791	0,6482	1,192
	e	0,705	1,1088	0,6497	1,892
	u	0,621	$1,2 \cdot 10^{-7}$	$5,0 \cdot 10^{-35}$	$2,9 \cdot 10^{20}$
venöse Phase	m	0,874	1,001	0,9943	1,007
	sd	0,447	1,0067	0,9896	1,024
	s	0,864	0,9501	0,5279	1,71
	k	0,256	0,8270	0,5959	1,148
	e	0,388	1,255	0,7495	2,101
	u	0,392	$1,6 \cdot 10^{-36}$	$3,4 \cdot 10^{-36}$	$8,0 \cdot 10^{13}$
36					
Hepatozelluläre Phase	m	0,437	0,9979	0,9925	1,003
	sd	0,446	0,9941	0,9791	1,009
	s	0,491	1,21	0,7041	2,078
	k	0,777	1,022	0,8814	1,184
	e	0,102	0,5842	0,3067	1,113
	u	0,15	$4,8 \cdot 10^{24}$	$1,2 \cdot 10^{-9}$	$1,9 \cdot 10^{58}$
<hr/>					
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,698	0,9983	0,9896	1,007
	sd	0,878	1,003	0,9701	1,036
	s	0,933	1,031	0,5079	2,092

b=400 s/mm ²	k	0,0685	0,6655	0,4294	1,031
	e	0,746	0,9305	0,6013	1,44
	u	0,752	10,1	6,1*10 ⁻⁶	1,7*10 ⁷
	m	0,615	0,9932	0,9669	1,02
	sd	0,773	0,9884	0,9133	1,07
	s	0,249	0,5357	0,1852	1,55
	k	0,87	0,8356	0,388	1,8
	e	0,509	0,8217	0,4588	1,472
	u	0,378	1956	9,5*10 ⁻⁵	4,0*10 ¹⁰
	m	0,622	0,9943	0,9722	1,017
	sd	0,688	0,9844	0,9118	1,063
	s	0,735	0,8709	0,3912	1,939
	k	0,216	0,9023	0,7666	1,062
	e	0,263	0,8056	0,552	1,176
	u	0,39	13.208	0,0366	4768
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δ m	0,561	0,9965	0,9848	1,008
	Δ sd	0,339	0,984	0,952	1,017
	Δ s	0,662	0,994	0,9674	1,021
	Δ k	0,298	0,7859	0,4993	1,237
	Δ e	0,798	0,8923	0,3723	2,139
	Δ u	0,826	2,1*10 ⁻⁵	3,3*10 ⁻⁴⁷	1,3*10 ³⁷
portalvenöse und venöse					
Phase	Δ m	0,665	1,007	0,9745	1,041
	Δ sd	0,411	1,026	0,9655	1,089
	Δ s	0,823	0,3724	0,3724	3,463
	Δ k	0,581	0,8322	0,4334	1,598
	Δ e	0,0923	4,299	0,7868	23,49
	Δ u	0,231	5,3*10 ⁻	3,2*10 ⁻¹¹²	8,9*10 ²⁶
arterielle und venöse					
Phase	Δ m	0,662	0,9973	0,9853	1,009

Δ sd	0,945	0,9991	0,9727	1,026
Δ s	0,812	0,9203	0,4634	1,828
Δ k	0,175	0,7489	0,4932	1,137
Δ e	0,557	1,279	0,5626	2,908
Δ u	0,427	$1,1 \cdot 10^{-7}$	$3,7 \cdot 10^{-49}$	$3,2 \cdot 10^{20}$

14

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

10.3 Analytische Statistik: Primäre Lebertumoren

Tabelle 88 Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,6857
	sd	0,9333
	s	0,3238
	k	0,5524
	e	1
	u	0,9333
portalvenöse Phase	m	0,5714
	sd	1
	s	0,5048
	k	0,8
	e	1
	u	0,9333

venöse Phase	m	0,7048
	sd	1
	s	0,9619
	k	0,5429
	e	0,9524
	u	1
Hepatozelluläre Phase	m	0,6593
	sd	0,3516
	s	0,2747
	k	0,7692
	e	0,4066
	u	0,4396
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,2308
	sd	0,2308
	s	0,141
	k	0,9231
	e	1
	u	0,7692
b=400 s/mm ²	m	0,5
	sd	0,75
	s	0,25
	k	0,25
	e	1
	u	1
b=800 s/mm ²	m	0,1026
	sd	0,7692
	s	0,2564
	k	0,5128
	e	0,9231
	u	0,9231
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,5714

	Δ sd	0,4762
	Δ s	0,7048
	Δ k	0,3714
	Δ e	0,6095
	Δ u	0,8
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,4762
	Δ sd	0,381
	Δ s	1
	Δ k	0,419
	Δ e	0,781
	Δ u	0,9333
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,8
	Δ sd	0,6857
	Δ s	0,9048
	Δ k	0,8095
	Δ e	0,8286
	Δ u	0,8

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 89 Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,4396
	sd	0,2544
	s	0,4945
	k	0,1535

	e	0,4922
	u	0,5941
portalvenöse Phase	m	0,5135
	sd	0,05961
	s	0,9787
	k	0,2947
	e	0,09224
	u	0,1292
venöse Phase	m	0,6787
	sd	0,2544
	s	1
	k	0,05228
	e	0,2544
	u	0,2065
Hepatozelluläre Phase	m	0,9333
	sd	0,04848
	s	0,02222
	k	0,4606
	e	0,5919
	u	0,6828
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,1274
	sd	0,4351
	s	0,5221
	k	0,5004
	e	0,763
	u	0,9433
b=400 s/mm ²	m	0,3429
	sd	0,6286
	s	0,02857
	k	0,02857
	e	1
	u	1

b=800 s/mm ²	m	0,4606
	sd	0,2141
	s	0,8364
	k	0,5697
	e	0,4606
	u	0,5697
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,5135
	Δ sd	0,4396
	Δ s	0,8801
	Δ k	0,5731
	Δ e	0,5728
	Δ u	0,7679
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,2544
	Δ sd	0,3097
	Δ s	0,1745
	Δ k	0,8591
	Δ e	0,377
	Δ u	0,5941
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,953
	Δ sd	1
	Δ s	0,4938
	Δ k	0,1742
	Δ e	0,5718
	Δ u	0,4569

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

Tabelle 90 Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,6857
	sd	0,9333
	s	0,8
	k	1
	e	0,6667
	u	0,5714
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,9333
	sd	0,9333
	s	0,4762
	k	0,3905
	e	0,9333
	u	0,6857
portalvenöse Phase	m	0,93333
	sd	0,8
	s	0,5048
	k	1
	e	0,8
	u	0,9333
venöse Phase	m	0,6667
	sd	0,9238
	s	0,5048
	k	0,9714
	e	0,6762
	u	0,8
Hepatozelluläre Phase	m	0,7912
	sd	0,1978

	s	0,4286
	k	1
	e	0,3846
	u	0,4396
DWI-MRT,		
b=50 s/mm^2	m	0,7692
	sd	0,4103
	s	0,8077
	k	0,2564
	e	0,4103
	u	0,2308
b=400 s/mm^2	m	0,4286
	sd	0,2857
	s	0,4643
	k	0,5
	e	0,1071
	u	0,1429
b=800 s/mm^2	m	0,7692
	sd	0,4103
	s	0,7179
	k	1
	e	0,7692
	u	0,7692
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,4762
	Δsd	0,9333
	Δs	0,8286
	Δk	0,9143
	Δe	1
	Δu	0,6857
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,9333
	Δsd	0,5714
	Δs	0,6667

arterielle und venöse Phase	Δk	0,3238
	Δe	0,6857
	Δu	0,8
	Δm	0,4762
	Δsd	1
	Δs	0,2762
	Δk	0,07619
	Δe	0,7714
	Δu	0,6857

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 91 Primäre Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,181
	sd	0,2721
	s	0,5868
	k	0,8855
	e	0,3277
	u	0,5287
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,2238
	sd	0,1447
	s	0,3706
	k	0,7512
	e	0,2843

	u	0,3277
portalvenöse Phase	m	0,2238
	sd	0,01938
	s	0,8416
	k	0,4374
	e	0,1522
	u	0,2238
venöse Phase	m	0,3277
	sd	0,01758
	s	1
	k	0,3127
	e	0,1363
	u	0,1447
Hepatozelluläre Phase	m	0,8081
	sd	0,04848
	s	0,008081
	k	0,8081
	e	0,9677
	u	1
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,06527
	sd	0,3349
	s	0,5501
	k	0,5478
	e	0,8625
	u	1
b=400 s/mm ²	m	0,3429
	sd	1
	s	0,02857
	k	0,05714
	e	0,9714
	u	0,8857
b=800 s/mm ²	m	0,1535

	sd	0,1535
	s	0,9758
	k	0,5697
	e	0,1535
	u	0,1535
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,5287
	Δ sd	0,4559
	Δ s	0,7099
	Δ k	0,607
	Δ e	0,8893
	Δ u	0,7982
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,4559
	Δ sd	0,9546
	Δ s	0,1365
	Δ k	0,9295
	Δ e	0,8853
	Δ u	0,5287
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,9546
	Δ sd	0,9546
	Δ s	0,4725
	Δ k	0,4048
	Δ e	0,6879
	Δ u	0,2721

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 92 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	p-	Hazard-	Konfidenzintervall	
		Wert	Ratio	UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,512	1,005	0,9908	1,019
	sd	0,269	1,021	0,984	1,059
	s	0,157	0,1841	0,01765	1,919
	k	0,356	0,6382	0,2458	1,657
	e	0,394	1,667	0,5142	5,403
	u	0,589	9,6*10 ⁻¹⁶	3,7*10 ⁻⁷⁰	2,5*10 ³⁹
portalvenöse Phase	m	0,306	1,007	0,9935	1,021
	sd	0,208	1,018	0,9903	1,046
	s	0,159	0,2471	0,03532	1,728
	k	0,273	0,6154	0,2585	1,465
	e	0,269	1,901	0,6084	5,939
	u	0,361	1,6*10 ⁻²⁴	1,4*10 ⁻⁷⁵	1,9*10 ²⁷
venöse Phase	m	0,397	1,006	0,9926	1,019
	sd	0,234	1,017	0,989	1,047
	s	0,327	0,4442	0,08757	2,254
	k	0,62	0,8159	0,3647	1,826
	e	0,297	1,712	0,6233	4,702
	u	0,303	1,1*10 ⁻²²	2,0*10 ⁻⁶⁴	6,1*10 ¹⁹
Hepatozelluläre Phase	m	0,294	0,9934	0,9811	1,006
	sd	0,546	1,011	0,9767	1,045
	s	0,519	0,6146	0,1401	2,696
	k	0,339	0,7675	0,446	1,321
	e	0,824	0,8496	0,2027	3,561

	u	0,918	11070	$2,8 \cdot 10^{-73}$	$4,4 \cdot 10^{80}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,0996	1,018	0,9966	1,041
	sd	0,0327	1,149	1,012	1,306
	s	0,697	0,342	0,001546	75,63
	k	0,907	0,9387	0,3238	2,721
	e	0,928	1,047	0,3857	2,844
	u	0,938	5,676	$5,1 \cdot 10^{-19}$	$6,3 \cdot 10^{19}$
b=800 s/mm ²	m	0,27	1,021	0,9842	1,058
	sd	0,196	1,113	0,9462	1,31
	s	0,0977	0,1102	0,0081	1,499
	k	0,4	0,7821	0,4411	1,387
	e	0,273	1,729	0,649	4,605
	u	0,275	$8,3 \cdot 10^{-7}$	$10 \cdot 10^{-18}$	69042
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δ m	0,292	1,019	0,9836	1,057
	Δ sd	0,361	1,031	0,9656	1,101
	Δ s	0,771	0,7338	0,09135	5,894
	Δ k	0,54	0,5433	0,07726	3,821
	Δ e	0,58	1,841	0,2117	16,01
	Δ u	0,455	$3,0 \cdot 10^{-30}$	$1 \cdot 10^{-107}$	$8,5 \cdot 10^{47}$
portalvenöse und venöse					
Phase	Δ m	0,476	0,9767	0,9148	1,043
	Δ sd	0,727	0,9786	0,8664	1,105
	Δ s	0,596	1,903	0,1765	20,52
	Δ k	0,269	2,608	0,4774	14,25
	Δ e	0,785	1,613	0,05191	50,14
	Δ u	0,345	$6,8 \cdot 10^{-55}$	$3 \cdot 10^{-167}$	$1,5 \cdot 10^{58}$
arterielle und venöse Phase					
	Δ m	0,63	1,007	0,9798	1,034
	Δ sd	0,459	1,026	0,959	1,097

Δs	0,928	1,069	0,2513	4,55
Δk	0,528	1,604	0,37	6,95
Δe	0,549	1,713	0,2941	9,982
Δu	0,335	$2,2 \cdot 10^{-7}$	$1,2 \cdot 10^{-84}$	$4,0 \cdot 10^{28}$

28

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 93 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	<i>m</i>	<i>0,0203</i>	<i>1,024</i>	<i>1,004</i>	<i>1,045</i>
	sd	0,146	1,047	0,9842	1,114
	s	0,773	1,209	0,3332	4,384
	k	0,991	1,007	0,3016	3,36
	e	0,238	3,163	0,4668	21,43
	u	0,683	7,0*10 ⁻²⁰	5,8*10 ⁻	8,4*10 ⁷²
112					
DCE-MRT,					
arterielle Phase					
	m	0,0971	1,012	0,9978	1,027
	sd	0,0789	1,038	0,9957	1,082
	s	0,183	0,1793	0,01426	2,254
	k	0,46	0,671	0,2327	1,935
	e	0,216	2,21	0,6295	7,76

112

portalvenöse Phase	u	0,474	$1,6 \cdot 10^{-22}$	$4 \cdot 10^{-82}$	$6,4 \cdot 10^{37}$
	m	0,0882	1,013	0,998	1,029
	sd	0,303	1,016	0,9855	1,048
	s	0,128	0,1779	0,01922	1,646
	k	0,558	0,7677	0,3166	1,861
	e	0,502	1,553	0,43	5,61
venöse Phase	u	0,738	$5,7 \cdot 10^{-10}$	$3,9 \cdot 10^{-64}$	$8,6 \cdot 10^{44}$
	m	0,115	1,012	0,9971	1,027
	sd	0,325	1,016	0,9843	1,049
	s	0,338	0,4152	0,06864	2,511
	k	0,767	1,138	0,4826	2,685
	e	0,517	1,456	0,4673	4,534
Hepatozelluläre Phase	u	0,665	$2,2 \cdot 10^{-10}$	$4,8 \cdot 10^{-54}$	$1,1 \cdot 10^{34}$
	m	0,927	0,9994	0,9869	1,012
	sd	0,477	1,014	0,9756	1,054
	s	0,56	0,6034	0,1102	3,304
	k	0,575	0,8683	0,5302	1,422
	e	0,507	0,5466	0,09182	3,254
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	u	0,409	$3,5 \cdot 10^{35}$	$1,3 \cdot 10^{-49}$	$9,1 \cdot 10^{119}$
	m	0,257	1,012	0,9914	1,033
	sd	0,0866	1,107	0,9855	1,244
	s	0,503	0,09346	$9 \cdot 10^{-5}$	96,82
	k	0,518	1,394	0,5094	3,815
	e	0,96	1,03	0,3244	3,272
b=800 s/mm ²	u	0,712	12015	$2,5 \cdot 10^{-18}$	$5,9 \cdot 10^{25}$
	m	0,264	1,023	0,9833	1,064
	sd	0,0522	1,194	0,9983	1,428
	s	0,717	0,7689	0,1857	3,183
	k	0,511	0,7155	0,2635	1,942
	e	0,0609	2,99	0,951	9,401
DCE-MRT,	u	0,0593	$4,9 \cdot 10^{-15}$	$6,7 \cdot 10^{-30}$	3,654

arterielle und portalvenöse

Phase	Δm	0,779	1,006	0,9658	1,048
	Δsd	0,647	0,9867	0,9318	1,045
	Δs	0,73	0,6813	0,07713	6,018
	Δk	0,922	1,094	0,1798	6,661
	Δe	0,39	0,4094	0,05353	3,132
	Δu	0,67	$9 \cdot 10^{15}$	$4 \cdot 10^{-58}$	$2 \cdot 10^{89}$

portalvenöse und venöse

Phase	Δm	0,584	0,9769	0,8987	1,062
	Δsd	0,853	0,987	0,8599	1,133
	Δs	0,459	2,657	0,2	35,3
	Δk	0,0892	7,389	0,7364	74,13
	Δe	0,828	1,534	0,03194	73,7
	Δu	0,612	$1,8 \cdot 10^{-33}$	$5,5 \cdot 10^{-160}$	$6,1 \cdot 10^{93}$

arterielle und venöse Phase

Δm	0,985	0,9997	0,9684	1,032
Δsd	0,623	0,9865	0,9345	1,041
Δs	0,881	1,121	0,2487	5,056
Δk	0,0739	4,581	0,8635	24,3
Δe	0,52	0,5853	0,1147	2,988
Δu	0,931	196,5	$2,3 \cdot 10^{-50}$	$1,7 \cdot 10^{54}$

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 94 Primäre Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,807	0,9985	0,987	1,01
	sd	0,696	1,009	0,9638	1,057
	s	0,467	0,7076	0,2787	1,797
	k	0,0705	0,2543	0,05766	1,121
	e	0,729	1,224	0,3902	3,841
	u	0,731	1,2*10 ⁻¹⁰	3,3*10 ⁻⁶⁷	4,3*10 ⁴⁶
DCE-MRT,					
arterielle Phase					
	m	0,13	0,9889	0,9748	1,003
	sd	0,266	0,9771	0,9381	1,018
	s	0,621	0,5997	0,07913	4,545
	k	0,3	1,488	0,7016	3,156
	e	0,128	0,4162	0,1347	1,286
	u	0,115	5,7*10 ³⁸	3,3*10 ⁻¹⁰	1*10 ⁸⁷
portalvenöse Phase					
	m	0,0753	0,9877	0,9744	1,001
	sd	0,35	0,9858	0,9568	1,016
	s	0,649	1,43	0,3063	6,672
	k	0,529	1,241	0,6332	2,432
	e	0,216	0,4988	0,1657	1,501
	u	0,255	1,1*10 ²⁶	1,5*10 ⁻¹⁹	8,4*10 ⁷⁰
venöse Phase					
	m	0,0924	0,9881	0,9744	1,002
	sd	0,394	0,9867	0,9569	1,018
	s	0,653	0,7106	0,1605	3,146
	k	0,432	1,327	0,655	2,689
	e	0,191	0,5009	0,1779	1,411
	u	0,272	3,5*10 ²¹	1,3*10 ⁻¹⁷	9,3*10 ⁵⁹

Hepatozelluläre Phase	<i>m</i>	<i>0,0405</i>	<i>0,9875</i>	<i>0,9756</i>	<i>0,9995</i>
	sd	0,267	0,9798	0,9451	1,016
	s	0,624	0,7372	0,2179	2,494
	k	0,74	0,9415	0,6593	1,345
	e	0,0819	0,3307	0,0951	1,15
	u	0,179	$6 \cdot 10^{39}$	$6,5 \cdot 10^{-19}$	$5,6 \cdot 10^{97}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,631	0,9958	0,9791	1,013
	sd	0,936	0,9955	0,8928	1,11
	s	0,56	4,182	0,03411	512,7
	k	0,803	1,125	0,4456	2,84
	e	0,09	0,3956	0,1354	1,156
	u	0,0532	$3,6 \cdot 10^{21}$	0,5027	$2,5 \cdot 10^{43}$
b=800 s/mm ²	m	0,305	0,9812	0,9461	1,018
	sd	0,17	0,9023	0,7791	1,045
	s	0,24	0,3857	0,0787	1,89
	k	0,752	0,9765	0,8426	1,132
	e	0,116	0,5092	0,2197	1,18
	u	0,0764	$2,2 \cdot 10^7$	0,1657	$3 \cdot 10^{15}$
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δm	0,654	0,9942	0,9694	1,02
	Δsd	0,79	0,9922	0,9363	1,051
	Δs	0,345	2,174	0,4344	10,88
	Δk	0,431	0,4461	0,05978	3,329
	Δe	0,664	1,546	0,2164	11,05
	Δu	0,572	$4,6 \cdot 10^{-23}$	$1,3 \cdot 10^{-}$	$1,6 \cdot 10^{55}$
			100		
portalvenöse und venöse					
Phase	Δm	0,616	1,014	0,9598	1,072
	Δsd	0,616	1,029	0,9214	1,149
	Δs	0,285	0,2976	0,0323	2,742
	Δk	0,82	1,173	0,2981	4,612

	Δe	0,621	0,4905	0,02902	8,289
	Δu	0,75	$7,8 \cdot 10^{15}$	$1,4 \cdot 10^{-82}$	$4,3 \cdot 10^{113}$
arterielle und venöse					
Phase	Δm	0,842	0,9977	0,9755	1,02
	Δsd	1	1	0,9343	1,07
	Δs	0,961	0,9707	0,2919	3,228
	Δk	0,751	0,806	0,2133	3,046
	Δe	0,923	1,105	0,1448	8,433
	Δu	0,815	$6,6 \cdot 10^{-8}$	$5,0 \cdot 10^{-68}$	$8,8 \cdot 10^{52}$

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

10.4 Analytische Statistik: Lebermetastasen

Tabelle 95 Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,7378
	<i>sd</i>	0,02911
	s	0,309
	k	0,4095
	e	0,05116
	<i>u</i>	0,0445
portalvenöse Phase	m	0,4749
	sd	0,1704
	s	0,4259

venöse Phase	k	0,5355
	e	0,2502
	u	0,152
	m	0,3731
	sd	0,08427
	s	0,174
Hepatozelluläre Phase	k	0,4348
	e	0,1002
	u	0,1101
	m	0,06826
	sd	0,1976
	s	0,8991
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	k	0,9192
	<i>e</i>	0,02553
	<i>u</i>	0,03548
	m	0,3079
	sd	0,3735
	s	0,4499
b=400 s/mm ²	k	0,3369
	e	1
	u	1
	m	0,913
	sd	0,5096
	s	0,06868
b=800 s/mm ²	k	0,6016
	e	0,6037
	u	0,7223
	m	0,4902
	sd	0,2319
	s	0,2612
	k	0,8207
	e	0,7786

	u	0,9644
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,8272
	Δ sd	0,1631
	Δ s	0,9942
	Δ k	0,6996
	Δ e	0,2497
	Δ u	0,3096
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,1224
	Δ sd	0,8323
	Δ s	0,4432
	Δ k	0,9246
	Δ e	0,614
	Δ u	0,8442
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,3542
	Δ sd	0,3276
	Δ s	0,5259
	Δ k	0,6464
	Δ e	0,2886
	Δ u	0,4437

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 96 Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	1
	sd	0,5836
	s	0,4383
	k	0,00534
	e	0,7927
	u	0,9402
portalvenöse Phase	m	0,7539
	sd	1
	s	0,6428
	k	0,07917
	e	0,5826
	u	0,7811
venöse Phase	m	0,4578
	sd	0,7757
	s	0,03964
	k	0,007862
	e	0,8697
	u	0,983
Hepatozelluläre Phase	m	0,3843
	sd	0,8323
	s	0,3475
	k	0,3887
	e	0,7211
	u	0,8624
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,406
	sd	0,8023
	s	0,1954

b=400 s/mm ²	k	0,7798
	e	0,3785
	u	0,3047
	m	0,1559
	sd	0,07059
	s	0,6985
	k	0,7838
	e	0,1897
	u	0,3
	m	0,3311
	sd	0,6178
	s	0,1524
	k	0,6153
	e	0,5256
	u	0,5936
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,9588
	Δsd	0,8454
	Δs	0,2479
	Δk	0,1856
	Δe	0,9222
	Δu	0,7698
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,03377
	Δsd	0,7489
	Δs	0,1838
	Δk	0,231
	Δe	0,2133
	Δu	0,3716
arterielle und venöse Phase	Δm	0,3275
	Δsd	0,9164
	Δs	0,8748
	Δk	0,9104
	Δe	0,5729

Δu	0,6908
------------	--------

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 97 Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,2439
	sd	0,6044
	s	0,03913
	k	0,4508
	e	0,7665
	u	0,9725
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,2796
	sd	0,2139
	s	0,08409
	k	0,7456
	e	0,308
	u	0,289
portalvenöse Phase	m	0,5432
	sd	0,9177
	s	0,9504
	k	0,7984
	e	0,9835
	u	0,8957

venöse Phase	m	0,6191
	sd	0,5618
	s	0,4504
	k	0,9615
	e	0,6238
	u	0,7666
Hepatozelluläre Phase	m	0,06968
	sd	0,2778
	s	0,27
	k	0,2813
	e	0,1416
	u	0,236
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,761
	sd	0,446
	s	0,8286
	k	0,1032
	e	0,3068
	u	0,4703
b=400 s/mm ²	m	0,3676
	sd	0,5622
	s	0,4923
	k	0,6155
	e	0,4755
	u	0,3822
b=800 s/mm ²	m	0,6913
	sd	0,8292
	s	0,6591
	k	0,4621
	e	0,6846
	u	0,9242
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,2673

	Δ sd	0,02808
	Δ s	0,315
	Δ k	0,3218
	Δ e	0,03409
	Δ u	0,06364
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,3463
	Δ sd	0,3084
	Δ s	0,5021
	Δ k	0,8522
	Δ e	0,5011
	Δ u	0,9504
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,6043
	Δ sd	0,1254
	Δ s	0,6336
	Δ k	0,4263
	Δ e	0,07679
	Δ u	0,1272

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 98 Lebermetastasen: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,4256
	sd	0,9885
	s	0,8451
	k	0,03425

	e	0,3196
	u	0,3963
<hr/>		
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,6707
	sd	0,9335
	s	0,9697
	k	0,02787
	e	0,3892
	u	0,5081
portalvenöse Phase	m	0,7053
	sd	0,8608
	s	0,9944
	k	0,04531
	e	0,2393
	u	0,2694
venöse Phase	m	0,9888
	sd	0,5467
	s	0,514
	k	0,01141
	e	0,9497
	u	0,7848
Hepatozelluläre Phase	m	0,8323
	sd	0,6299
	s	0,6088
	k	0,4809
	e	0,1821
	u	0,2729
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,6654
	sd	0,5919
	s	0,00708
	k	0,1156
	e	0,4451
<hr/>		

	u	0,4625
b=400 s/mm ²	m	0,163
	sd	0,163
	s	0,2307
	k	0,7017
	e	0,2017
	u	0,2958
b=800 s/mm ²	m	0,3965
	sd	0,4939
	s	0,9723
	k	0,2023
	e	0,4647
	u	0,5943
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,733
	Δsd	0,7384
	Δs	0,9214
	Δk	0,8853
	Δe	0,8494
	Δu	0,654
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,04157
	Δsd	0,1779
	Δs	0,7417
	Δk	0,2692
	Δe	0,02043
	Δu	0,03936
arterielle und venöse Phase	Δm	0,5232
	Δsd	0,5035
	Δs	0,7325
	Δk	0,3564
	Δe	0,1907
	Δu	0,2365

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd,

Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

Tabelle 99 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,478	1,003	0,9944	1,012
	sd	0,416	0,9911	0,9699	1,013
	s	0,975	0,9844	0,3657	2,65
	k	0,113	1,36	0,9297	1,989
	e	0,165	0,6239	0,3204	1,215
	u	0,0982	2,6*10 ³¹	1,5*10 ⁻⁶	4,6*10 ⁶⁸
portalvenöse Phase	m	0,78	1,001	0,9926	1,01
	sd	0,0811	0,9774	0,9527	1,003
	s	0,87	1,085	0,4091	2,877
	k	0,158	1,314	0,8992	1,919
	<i>e</i>	<i>0,0287</i>	<i>0,4511</i>	<i>0,2211</i>	<i>0,9206</i>
	<i>u</i>	<i>0,0189</i>	<i>5,3*10⁴²</i>	<i>1,1*10⁷</i>	<i>2,5*10⁷⁸</i>
venöse Phase	m	0,981	1	0,9914	1,09
	<i>sd</i>	<i>0,0499</i>	<i>0,9743</i>	<i>0,9492</i>	<i>1</i>
	s	0,394	1,479	0,6014	3,639
	k	0,249	1,262	0,8497	1,875
	<i>e</i>	<i>0,0483</i>	<i>0,5001</i>	<i>0,2514</i>	<i>0,9948</i>
	<i>u</i>	<i>0,0473</i>	<i>3,3*10³³</i>	<i>2,548</i>	<i>4,2*10⁶⁶</i>
Hepatozelluläre Phase	<i>m</i>	<i>0,0404</i>	<i>0,9901</i>	<i>0,9807</i>	<i>0,9996</i>
	sd	0,191	0,9859	0,9651	1,007
	s	0,297	0,6945	0,3502	1,377

	k	0,424	0,9181	0,7445	1,132
	e	0,129	0,4965	0,2011	1,226
	u	0,191	$7,2 \cdot 10^{36}$	$3,9 \cdot 10^{-19}$	$1,3 \cdot 10^{92}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,747	0,9982	0,9874	1,009
	sd	0,19	0,972	0,9317	1,014
	s	0,822	1,124	0,4064	3,107
	k	0,486	0,7902	0,4071	1,534
	e	0,208	0,6585	0,3437	1,262
	u	0,132	$7,6 \cdot 10^6$	$8,7 \cdot 10^{-3}$	$6,6 \cdot 10^{15}$
b=400 s/mm ²	m	0,138	1,03	0,9905	1,071
	sd	0,108	1,058	0,9876	1,134
	s	0,022	6,321	1,304	30,64
	k	0,434	1,493	0,547	4,075
	e	0,21	1,633	0,7584	3,517
	u	0,431	$4,7 \cdot 10^{-7}$	$8,4 \cdot 10^{-23}$	$2,7 \cdot 10^9$
b=800 s/mm ²	m	0,65	1,006	0,9792	1,034
	sd	0,967	1,002	0,9228	1,087
	s	0,395	1,986	0,4085	9,657
	k	0,875	0,9326	0,3902	2,229
	e	0,637	0,8776	0,5103	1,51
	u	0,394	53	$5,8 \cdot 10^3$	$4,8 \cdot 10^5$
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δ m	0,4	0,9917	0,9726	1,011
	Δ sd	0,256	0,9772	0,9391	1,017
	Δ s	0,816	1,145	0,3678	3,562
	Δ k	0,878	0,9542	0,5245	1,736
	Δ e	0,34	0,5239	0,1389	1,977
	Δ u	0,317	$1,3 \cdot 10^{40}$	$3,3 \cdot 10^{-39}$	$5 \cdot 10^{118}$
portalvenöse und venöse					
Phase	Δ m	0,167	0,971	0,9313	1,012
	Δ sd	0,688	0,9852	0,916	1,06

	Δs	0,173	3,124	0,6076	16,07
	Δk	0,537	0,7631	0,3232	1,802
	Δe	0,685	1,664	0,1427	19,41
	Δu	0,444	$2,3 \cdot 10^{-53}$	$4,2 \cdot 10^{-118}$	$1,2 \cdot 10^{82}$
arterielle und venöse Phase	Δm	0,179	0,9874	0,9694	1,006
	Δsd	0,151	0,9739	0,9392	1,01
	Δs	0,348	1,55	0,6204	3,871
	Δk	0,603	0,865	0,5006	1,495
	Δe	0,426	0,581	0,1527	2,211
	Δu	0,622	$4,4 \cdot 10^{16}$	$3,2 \cdot 10^{-50}$	$6,1 \cdot 10^{82}$

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 100 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,307	1,005	0,9958	1,013
	sd	0,375	0,9903	0,9693	1,012
	s	0,238	1,826	0,671	4,967
	<i>k</i>	<i>0,0151</i>	<i>1,77</i>	<i>1,117</i>	<i>2,806</i>
	e	0,461	0,7853	0,4129	1,494
	u	0,56	2,0*10 ¹¹	2*10 ⁻²⁷	2*10 ⁴⁹

DCE-MRT,

arterielle Phase	m	0,824	0,999	0,99	1,008
	sd	0,157	0,9834	0,9609	1,006
	s	0,455	1,434	0,5571	3,693
	k	0,0985	1,422	0,9365	2,159
	e	0,104	0,571	0,2907	1,121
	u	0,0746	$2,8*10^{33}$	$4,8*10^{-4}$	$1,6*10^{70}$
portalvenöse Phase	m	0,47	0,9967	0,9877	1,006
	sd	0,0602	0,976	0,9515	1,001
	s	0,427	1,501	0,5514	4,084
	k	0,117	1,364	0,9251	2,01
	e	0,0579	0,5084	0,2526	1,023
	u	0,0457	$6,9*10^{35}$	4,88	$9,7*10^{70}$
venöse Phase	m	0,405	0,996	0,9868	1,005
	sd	0,0624	0,976	0,9514	1,001
	s	0,134	2,095	0,7972	5,507
	k	0,205	1,321	0,8589	2,032
	e	0,107	0,5632	0,2804	1,131
	u	0,114	$2,9*10^{29}$	$7,9*10^{-8}$	$1*10^{66}$
Hepatozelluläre Phase	m	0,0321	0,9897	0,9804	0,9991
	sd	0,339	0,9904	0,971	1,01
	s	0,341	0,6911	0,3228	1,479
	k	0,521	0,9294	0,7431	1,162
	e	0,465	0,7316	0,3164	1,691
	u	0,747	$1,4*10^8$	$4,6*10^{-42}$	$4,1*10^{57}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,119	0,9888	0,9749	1,003
	sd	0,0747	0,9577	0,9132	1,004
	s	0,301	1,772	0,5989	5,245
	k	0,807	0,9145	0,4471	1,87
	e	0,0393	0,4661	0,2256	0,9632
	u	0,0091	$4,6*10^{13}$	2496	$8,5*10^{23}$
b=400 s/mm ²	m	0,744	1,007	0,9673	1,048
	sd	0,398	1,036	0,9544	1,125

b=800 s/mm ²	s	0,0258	8,213	1,289	52,31
	k	0,175	2,317	0,6881	7,802
	e	0,653	1,228	0,5028	2,997
	u	0,959	2,727	6,3*10 ⁻¹⁷	1,2*10 ¹⁷
	m	0,481	0,9896	0,9611	1,019
	sd	0,584	0,9754	0,8924	1,066
	s	0,0451	5,442	1,038	28,54
	k	0,48	1,382	0,5629	3,391
	e	0,226	0,7077	0,4042	1,239
	u	0,0736	5807	0,4368	7,7*10 ⁷
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δ m	0,375	0,9922	0,9753	1,009
	Δ sd	0,68	0,9918	0,9538	1,031
	Δ s	0,928	1,054	0,3378	3,287
	Δ k	0,949	1,019	0,5689	1,826
	Δ e	0,862	0,8978	0,2674	3,014
	Δ u	0,79	3,8*10 ⁹	1,5*10 ⁻⁶¹	9,6*10 ⁷⁹
portalvenöse und venöse					
Phase	Δ m	0,664	0,9909	0,9509	1,033
	Δ sd	0,878	1,006	0,9306	1,088
	Δ s	0,181	3,107	0,5892	16,38
	Δ k	0,442	0,7175	0,308	1,671
	Δ e	0,483	2,517	0,1912	33,13
	Δ u	0,245	6,2*10 ⁻⁷⁸	3,5*10 ⁻²⁰⁸	1,1*10 ⁵³
arterielle und venöse Phase					
	Δ m	0,325	0,9924	0,9775	1,008
	Δ sd	0,721	0,9929	0,955	1,032
	Δ s	0,443	1,424	0,577	3,512
	Δ k	0,656	0,8769	0,4917	1,564
	Δ e	0,875	1,109	0,3052	4,032
	Δ u	0,767	4,3*10 ⁻⁷⁸	9,2*10 ⁻⁸⁰	2*10 ⁵⁸

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 101 Lebermetastasen: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,811	0,999	0,9913	1,007
	sd	0,299	0,9907	0,9734	1,008
	s	0,144	1,82	0,8148	4,064
	<i>k</i>	<i>0,025</i>	<i>1,853</i>	<i>1,08</i>	<i>3,178</i>
	e	0,433	0,8015	0,4613	1,393
	u	0,656	4,5*10 ⁷	8,7*10 ⁻²⁷	2,4*10 ⁴¹
DCE-MRT,					
arterielle Phase					
	m	0,303	0,9961	0,9888	1,004
	sd	0,144	0,9867	0,9693	1,005
	s	0,656	1,214	0,5173	2,849
	k	0,2	1,274	0,8796	1,845
	e	0,0941	0,618	0,3518	1,086
	u	0,0894	5,8*10 ²⁷	5,3*10 ⁻⁵	6,4*10 ⁵⁹
portalvenöse Phase					
	m	0,362	0,9965	0,9891	1,004
	sd	0,236	0,9892	0,9715	1,007
	s	0,403	1,433	0,6163	3,334
	k	0,461	1,135	0,8103	1,591
	e	0,314	0,7629	0,4505	1,292

venöse Phase	u	0,376	$5,1 \cdot 10^{12}$	$3,9 \cdot 10^{-16}$	$6,6 \cdot 10^{40}$
	m	0,234	0,9954	0,9878	1,003
	sd	0,185	0,9876	0,9695	1,006
	s	0,488	1,296	0,6235	2,692
	k	0,978	1,005	0,7092	1,424
	e	0,431	0,8264	0,5143	1,328
Hepatozelluläre Phase	u	0,678	89336	$3,7 \cdot 10^{-19}$	$2,2 \cdot 10^{28}$
	m	0,0697	0,9932	0,9859	1,001
	sd	0,238	0,9886	0,97	1,008
	s	0,0584	0,5315	0,2762	1,023
	k	0,286	0,8983	0,7377	1,094
	e	0,278	0,6505	0,2992	1,415
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	u	0,418	$2,7 \cdot 10^{18}$	$6,8 \cdot 10^{-27}$	$1,1 \cdot 10^{63}$
	m	0,293	0,9953	0,9866	1,004
	sd	0,191	0,9773	0,9442	1,012
	s	0,794	1,103	0,5293	2,298
	k	0,0493	0,5359	0,2878	0,998
	e	0,227	0,7184	0,4201	1,228
b=400 s/mm ²	u	0,358	9773	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{12}$
	m	0,519	0,9866	0,9468	1,028
	sd	0,677	1,02	0,9298	1,119
	s	0,0456	4,659	1,031	21,06
	k	0,488	1,512	0,47	4,865
	e	0,665	0,8194	0,3327	2,018
b=800 s/mm ²	u	0,262	$8,9 \cdot 10^8$	$2,1 \cdot 10^{-7}$	$3,8 \cdot 10^{24}$
	m	0,285	0,9858	0,9604	1,012
	sd	0,257	0,9532	0,8775	1,035
	s	0,116	3,515	0,7339	16,83
	k	0,894	0,9508	0,453	1,996
	e	0,0463	0,5919	0,3534	0,9914
DCE-MRT,	u	0,0048	$3,7 \cdot 10^5$	50,4	$2,7 \cdot 10^9$

arterielle und portalvenöse

Phase	Δm	0,736	1,002	0,9886	1,016
	Δsd	0,39	1,015	0,9815	1,049
	Δs	0,602	1,284	0,5012	3,284
	Δk	0,566	0,8505	0,4893	1,478
	Δe	0,195	2,062	0,6905	6,158
	Δu	0,239	$4,5 \cdot 10^{-38}$	$3,1 \cdot 10^{-}$	$6,6 \cdot 10^{24}$

100

portalvenöse und venöse

Phase	Δm	0,161	0,9748	0,9406	1,01
	Δsd	0,789	0,9906	0,9246	1,061
	Δs	0,875	0,9035	0,2546	3,206
	Δk	0,0748	0,4746	0,2091	1,078
	Δe	0,617	1,731	0,202	14,83
	Δu	0,375	$1 \cdot 10^{-39}$	$8,3 \cdot 10^{-}$	$1,3 \cdot 10^{47}$

126

arterielle und venöse

Phase	Δm	0,876	0,9989	0,9856	1,012
	Δsd	0,502	1,012	0,9783	1,046
	Δs	0,722	1,163	0,506	2,673
	Δk	0,11	0,6411	0,3715	1,106
	Δe	0,152	2,252	0,7424	6,831
	Δu	0,195	$9 \cdot 10^{-37}$	$2,7 \cdot 10^{-91}$	$2,9 \cdot 10^{18}$

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

10.5 Analytische Statistik: Hypervaskularisierte Lebertumoren

Tabelle 102 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,5455
	sd	0,3636
	s	0,1818
	k	0,5455
	e	0,4545
	u	0,5455
portalvenöse Phase	m	0,3636
	sd	0,7273
	s	0,1818
	k	0,1818
	e	0,8182
	u	1
venöse Phase	m	0,3636
	sd	0,7273
	s	0,1818
	k	0,1818
	e	0,7273
	u	0,9091
Hepatozelluläre Phase	m	0,7273
	sd	0,5455
	s	0,9091
	k	0,9091
	e	0,9091
	u	0,9091
DWI-MRT,		

$b=50 \text{ s/mm}^2$	m	0,8
	sd	0,4
	s	0,2
	k	0,9
	e	0,3
	u	0,6
$b=400 \text{ s/mm}^2$	m	1
	sd	0,6667
	s	0,6667
	k	1
	e	1
	u	0,6667
$b=800 \text{ s/mm}^2$	m	1
	sd	0,2
	s	0,6
	k	0,6
	e	0,1
	u	0,6
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,5455
	Δsd	0,1818
	Δs	0,2727
	Δk	0,1818
	Δe	0,1818
	Δu	0,1818
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,9091
	Δsd	0,1818
	Δs	0,3636
	Δk	0,3636
	Δe	0,5455
	Δu	1
arterielle und venöse Phase	Δm	0,7273
	Δsd	0,1818

Δs	1
Δk	0,5455
Δe	0,2727
Δu	0,5455

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 103 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,2788
	sd	0,7758
	s	1
	k	0,08485
	e	0,297
	u	0,497
portalvenöse Phase	m	0,1939
	sd	0,3758
	s	0,5212
	k	0,04848
	e	0,6545
	u	0,3758
venöse Phase	m	0,1939
	sd	1
	s	0,9212
	k	0,3576

	e	0,8121
	u	0,7758
Hepatozelluläre Phase	m	0,2667
	sd	0,2667
	s	0,175
	k	0,3833
	e	0,9833
	u	0,6667
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,3833
	sd	0,5167
	s	0,7833
	k	0,06667
	e	0,4
	u	0,5167
b=400 s/mm ²	m	0,3333
	sd	0,3333
	s	0,6667
	k	1
	e	1
	u	1
b=800 s/mm ²	m	0,5167
	sd	0,6667
	s	0,2917
	k	0,01667
	e	1
	u	1
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,9212
	Δ sd	0,2788
	Δ s	0,4667
	Δ k	0,3758
	Δ e	0,09697

	Δu	0,04848
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,9212
	Δsd	0,9212
	Δs	0,1333
	Δk	0,1333
	Δe	0,2909
	Δu	0,04848
arterielle und venöse Phase	Δm	0,6303
	Δsd	0,6303
	Δs	0,497
	Δk	0,7758
	Δe	0,3576
	Δu	0,3758

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 104 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) - p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	1
	sd	0,6623
	s	0,7922
	k	0,3983
	e	0,7922
	u	0,6623
DCE-MRT,		

arterielle Phase	m	0,08225
	sd	0,7922
	s	0,05844
	k	0,08225
	e	0,961
	u	0,7922
portalvenöse Phase	m	0,5368
	sd	0,2468
	s	0,7554
	k	0,05195
	e	0,3528
	u	0,6623
venöse Phase	m	0,4286
	sd	0,05195
	s	0,6255
	k	0,09091
	e	0,4567
	u	0,6623
Hepatozelluläre Phase	m	0,6623
	sd	0,7922
	<i>s</i>	0,004329
	<i>k</i>	0,004329
	e	1
	u	0,9307
DWI-MRT, b=50 s/mm ²	m	0,8413
	sd	1
	s	0,7302
	k	0,5714
	e	0,746
	u	0,3095
b=400 s/mm ²	m	0,8
	sd	1

	s	1
	k	0,2667
	e	1
	u	1
b=800 s/mm ²	m	0,7302
	sd	0,5476
	s	1
	k	0,3333
	e	0,5714
	u	0,8413
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,01732
	Δsd	0,08225
	Δs	0,8333
	Δk	0,2273
	Δe	0,04762
	Δu	0,4286
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,7922
	Δsd	0,6623
	Δs	0,6623
	Δk	0,1385
	Δe	0,6623
	Δu	0,5368
arterielle und venöse Phase	Δm	0,0303
	Δsd	0,05195
	Δs	0,2468
	Δk	0,697
	Δe	0,2229
	Δu	0,5368

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl.

Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 105 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,3524
	sd	0,3524
	s	0,3524
	k	0,8048
	e	0,3524
	u	0,3524
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,1636
	sd	1
	s	0,6848
	k	0,2909
	e	0,8848
	u	0,8242
portalvenöse Phase	m	0,4121
	sd	0,07273
	s	0,3818
	k	0,5273
	e	0,2545
	u	0,2303
venöse Phase	m	0,5273
	sd	0,07273
	s	0,8212
	k	0,8848
	e	0,1091
	u	0,1091

<hr/>		
Hepatozelluläre Phase	m	0,2667
	sd	0,2667
	s	0,05833
	k	0,2417
	e	1
	u	0,6667
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,3833
	sd	0,3833
	s	0,7
	k	0,1833
	e	0,5583
	u	0,6667
b=400 s/mm ²	m	0,3333
	sd	0,6667
	s	1
	k	0,6667
	e	1
	u	1
b=800 s/mm ²	m	0,3833
	sd	0,5167
	s	0,3583
	k	0,01667
	e	0,5167
	u	0,5167
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,4121
	Δ sd	0,1091
	Δ s	0,1727
	Δ k	0,6485
	Δ e	0,07879
	Δ u	0,2303
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,4121
<hr/>		

	Δ sd	0,2515
	Δ s	0,1818
	Δ k	0,1515
	Δ e	0,8939
	Δ u	0,6485
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,1636
	Δ sd	0,1636
	Δ s	0,7485
	Δ k	0,7879
	Δ e	0,1091
	Δ u	0,07273

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 106 Hypervaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,59	1,006	0,9845	1,028
	sd	0,0696	1,102	0,9922	1,224
	s	0,171	4,709	0,5109	43,4
	k	0,398	1,614	0,5317	4,9
	e	0,153	4,095	0,5934	28,26
	u	0,229	1*10 ⁻⁵¹	6,9*10 ⁻	1,5*10 ³²
135					

DCE-MRT,					
arterielle Phase	<i>m</i>	<i>0,0319</i>	<i>0,9674</i>	<i>0,9386</i>	<i>0,9971</i>
	sd	0,224	1,039	0,9771	1,104
	s	0,459	2,792	0,1839	42,39
	k	0,892	0,9374	0,3699	2,376
	e	0,674	1,557	0,1973	12,29
	u	0,959	$6,8 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-84}$	$4,6 \cdot 10^{79}$
portalvenöse Phase	<i>m</i>	<i>0,0454</i>	<i>0,9655</i>	<i>0,9328</i>	<i>0,9993</i>
	sd	0,0676	1,046	0,9968	1,097
	s	0,837	0,8787	0,2557	3,02
	k	0,701	1,175	0,515	2,682
	e	0,167	3,599	0,5849	22,15
	u	0,382	$2,7 \cdot 10^{-30}$	$1,2 \cdot 10^{-96}$	$5,7 \cdot 10^{36}$
venöse Phase	m	0,059	0,9745	0,9487	1,001
	sd	0,0675	1,042	0,997	1,089
	s	0,837	0,861	0,2061	3,597
	k	0,997	1,002	0,4039	2,485
	e	0,083	6,122	0,7895	47,47
	u	0,141	$3,2 \cdot 10^{-43}$	$9 \cdot 10^{-100}$	$1,1 \cdot 10^{14}$
Hepatozelluläre Phase	m	0,316	0,9939	0,9822	1,006
	sd	0,852	1,005	0,9544	1,058
	s	0,245	0,4871	0,145	1,636
	k	0,326	0,8237	0,5596	1,213
	e	0,893	0,8901	0,1625	4,876
	u	0,848	$2 \cdot 10^{-8}$	$2,1 \cdot 10^{-87}$	$1,9 \cdot 10^{71}$
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,0911	1,02	0,9969	1,043
	Δ sd	0,145	1,102	0,9673	1,254
	Δ s	0,368	0,4284	0,06763	2,713
	Δ k	0,509	1,477	0,4643	4,697
	Δ e	0,0965	12,74	0,6335	256,4
	Δ u	0,149	$1,1 \cdot 10^{-94}$	$2 \cdot 10^{-222}$	$5,8 \cdot 10^{33}$

portalvenöse und venöse

Phase	Δm	0,436	0,9758	0,9175	1,038
	Δsd	0,606	1,056	0,8589	1,298
	Δs	0,975	1,028	0,1812	5,827
	Δk	0,586	0,7067	0,2027	2,464
	Δe	0,138	12,24	0,4467	335,5
	Δu	0,103	$4,2 \cdot 10^{-85}$	$2 \cdot 10^{-186}$	$8,5 \cdot 10^{16}$

arterielle und venöse

Phase	Δm	0,109	1,02	0,9955	1,046
	Δsd	0,145	1,099	0,968	1,247
	Δs	0,472	0,5947	0,1445	2,448
	Δk	0,771	1,326	0,1983	8,87
	Δe	0,0443	10,81	1,062	109,9
	Δu	0,0887	$1,8 \cdot 10^{-60}$	$3 \cdot 10^{-129}$	$1,1 \cdot 10^9$

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

10.6 Analytische Statistik: Hypovaskularisierte Lebertumoren

Tabelle 107 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,5797
	sd	0,08585
	s	0,4182
	k	0,2476

	e	0,09834
	u	0,09877
portalvenöse Phase	m	0,6112
	sd	0,2839
	s	0,9442
	k	0,3969
	e	0,2271
	u	0,1533
venöse Phase	m	0,5624
	sd	0,1043
	s	0,5368
	k	0,3042
	e	0,08827
	u	0,09875
Hepatozelluläre Phase	m	0,06063
	sd	0,05721
	s	0,7128
	k	0,9581
	<i>e</i>	0,007628
	<i>u</i>	0,01643
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,9641
	sd	0,7026
	s	0,4938
	k	0,1959
	e	0,2875
	u	0,3127
b=400 s/mm ²	m	0,3873
	sd	0,5028
	<i>s</i>	0,006303
	k	0,1115
	e	0,645
	u	0,5028

b=800 s/mm ²	m	0,5486
	sd	0,9676
	s	0,2771
	k	0,4755
	e	0,3729
	u	0,2847
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,5249
	Δ sd	0,2725
	Δ s	0,3291
	Δ k	0,5206
	Δ e	0,3225
	Δ u	0,4115
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,3077
	Δ sd	0,7073
	Δ s	0,2804
	Δ k	0,9645
	Δ e	0,8529
	Δ u	0,8639
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,3542
	Δ sd	0,3726
	Δ s	0,8739
	Δ k	0,7079
	Δ e	0,3351
	Δ u	0,3354

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

Tabelle 108 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (RECIST 1.1) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,3253
	sd	0,7733
	s	0,2654
	<i>k</i>	0,007789
	e	0,4296
	u	0,5817
portalvenöse Phase	m	0,3905
	sd	25
	s	0,9951
	k	0,1209
	e	0,1729
	u	0,3938
venöse Phase	m	0,7135
	sd	0,5961
	s	0,1206
	k	0,1469
	e	0,4073
	u	0,5857
Hepatozelluläre Phase	m	0,9026
	sd	0,3897
	s	0,2948
	k	0,3119
	e	0,6049
	u	0,7198
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,1461
	sd	0,3975

	s	0,5669
	k	0,5787
	e	0,3222
	u	0,3108
b=400 s/mm ²	m	0,1274
	sd	0,1576
	s	0,311
	k	0,2354
	e	0,236
	u	0,3229
b=800 s/mm ²	m	0,2548
	sd	0,3206
	s	0,2632
	k	0,3389
	e	0,4399
	u	0,4832
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,7061
	Δsd	0,7926
	Δs	0,1286
	Δk	0,2043
	Δe	0,8828
	Δu	0,4845
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,01038
	Δsd	0,4658
	Δs	0,2709
	Δk	0,9853
	Δe	0,3034
	Δu	0,9366
arterielle und venöse Phase	Δm	0,2522
	Δsd	0,687
	Δs	0,8327
	Δk	0,4149

Δe	0,6583
Δu	0,7639

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 109 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter der Ausgangsuntersuchung zwischen Fällen mit und ohne Remission (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,9069
	<i>sd</i>	0,03535
	s	0,1616
	k	0,162
	e	0,056
	u	0,09061
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,882
	<i>sd</i>	0,04927
	s	0,4453
	k	0,3051
	e	0,0613
	u	0,05268
portalvenöse Phase	m	0,6869
	sd	0,08437
	s	0,9948
	k	0,3114
	e	0,1506

	u	0,1226
venöse Phase	m	0,7022
	sd	0,01206
	s	0,8913
	k	0,324
	e	0,03537
	u	0,04483
Hepatozelluläre Phase	m	0,128
	sd	0,0108
	s	0,5952
	k	0,9307
	e	0,006562
	u	0,01124
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,7939
	sd	0,2562
	s	0,7878
	k	0,1645
	e	0,2488
	u	0,3963
b=400 s/mm ²	m	0,1013
	sd	0,5739
	s	0,1814
	k	1
	e	0,466
	u	0,3817
b=800 s/mm ²	m	0,8886
	sd	0,7504
	s	0,8249
	k	0,2808
	e	0,5387
	u	0,677
DCE-MRT,		

arterielle und portalvenöse Phase	Δ m	0,765
	Δ sd	0,1606
	Δ s	0,4535
	Δ k	0,9844
	Δ e	0,2924
	Δ u	0,3244
portalvenöse und venöse Phase	Δ m	0,1453
	Δ sd	0,1191
	Δ s	0,83
	Δ k	0,5981
	Δ e	0,3275
	Δ u	0,3244
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,649
	Δ sd	0,7208
	Δ s	0,7303
	Δ k	0,912
	Δ e	0,5271
	Δ u	0,6528

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 110 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Unterschiede der Texturparameter zwischen Fällen mit und ohne Progress (mRECIST) – p-Werte

Sequenz, Phase	Parameter	Exakter p-Wert
DCE-MRT, arterielle Phase:		
mRECIST Markierung	m	0,06879
	sd	0,5065
	s	0,599

	<i>k</i>	<i>0,03006</i>
	e	0,1872
	u	0,2521
<hr/>		
DCE-MRT,		
arterielle Phase	m	0,07955
	sd	0,409
	s	0,692
	<i>k</i>	<i>0,02137</i>
	e	0,1596
	u	0,2738
portalvenöse Phase	m	0,1107
	sd	0,3298
	s	0,6593
	k	0,109
	e	0,1035
	u	0,1961
venöse Phase	m	0,2396
	sd	0,8709
	s	0,8515
	k	0,1459
	e	0,7766
	u	0,9759
Hepatozelluläre Phase	m	0,5632
	sd	0,2832
	s	0,3468
	k	0,3034
	e	0,2407
	u	0,312
DWI-MRT,		
b=50 s/mm ²	m	0,8455
	sd	0,8518
	s	0,09089
	k	0,1123

	e	0,5096
	u	0,5365
b=400 s/mm ²	m	0,1673
	sd	0,3402
	s	0,7566
	k	0,3711
	e	0,3297
	u	0,432
b=800 s/mm ²	m	0,3011
	sd	0,1625
	s	0,7783
	k	0,1892
	e	0,2284
	u	0,2866
DCE-MRT,		
arterielle und portalvenöse Phase	Δm	0,8715
	Δsd	0,9636
	Δs	0,3587
	Δk	0,6264
	Δe	0,4621
	Δu	0,1599
portalvenöse und venöse Phase	Δm	0,005141
	Δsd	0,1012
	Δs	0,9952
	Δk	0,7399
	Δe	0,03387
	Δu	0,1961
arterielle und venöse Phase	Δm	0,2201
	Δsd	0,1414
	Δs	0,9948
	Δk	0,9431
	Δe	0,05528
	Δu	0,07728

Abkürzungen: DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusions- gewichtete Bildgebung); Δ, Delta (gr. Differenz)

Tabelle 111 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (RECIST 1.1)

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,155	1,006	0,9976	1,015
	sd	0,945	0,9993	0,9798	1,019
	s	0,987	0,9907	0,3315	2,960
	k	0,208	1,277	0,8725	1,869
	e	0,569	0,8371	0,4541	1,543
	u	0,393	9,3*10 ¹⁴	4,2*10 ⁻²⁰	2,1*10 ⁴⁹
portalvenöse Phase	m	0,296	1,004	0,9963	1,012
	sd	0,67	0,9948	0,9713	1,019
	s	0,78	1,167	0,3964	3,434
	k	0,394	1,202	0,787	1,836
	e	0,285	0,6602	0,3085	1,413
	u	0,143	3,5*10 ³⁰	4,7*10 ⁻¹¹	2,6*10 ⁷¹
venöse Phase	m	0,37	1,004	0,9957	1,012
	sd	0,498	0,9917	0,9681	1,016
	s	0,353	1,528	0,6243	3,74
	k	0,37	1,198	0,8072	1,777
	e	0,343	0,7138	0,3554	1,434
	u	0,241	1,4*10 ²³	2,9*10 ⁻¹⁶	6,7*10 ⁶¹
Hepatozelluläre Phase	m	0,173	0,9939	0,9852	1,003

	sd	0,643	0,9956	0,9772	1,014
	s	0,236	0,6555	0,3261	1,318
	k	0,204	0,8711	0,7041	1,078
	e	0,599	0,8108	0,3707	1,773
	u	0,901	1279	$2,1 \cdot 10^{-46}$	$7,7 \cdot 10^{51}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm^2	m	0,733	1,002	0,9923	1,011
	sd	0,366	0,9807	0,9401	1,023
	s	0,966	1,023	0,351	2,984
	k	0,846	0,9441	0,5282	1,687
	e	0,461	0,8061	0,4544	1,43
b=400 s/mm^2	u	0,297	76315	$5,1 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{14}$
	m	0,0705	1,038	0,9969	1,08
	sd	0,104	1,084	0,9834	1,196
	s	0,063	4,789	0,9187	24,96
	k	0,78	1,144	0,4446	2,945
b=800 s/mm^2	e	0,285	1,579	0,6834	3,648
	u	0,335	$9,6 \cdot 10^{-8}$	$5,3 \cdot 10^{-22}$	$1,7 \cdot 10^7$
	m	0,589	1,007	0,9824	1,032
	sd	0,796	1,011	0,9332	1,094
	s	0,801	1,232	0,2422	6,269
	k	0,843	0,9205	0,406	2,087
	e	0,942	1,018	0,6312	1,641
	u	0,807	3,348	$2,1 \cdot 10^{-4}$	53360
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δm	0,581	0,9946	0,9755	1,014
	Δsd	0,609	0,9906	0,9553	1,027
	Δs	0,729	1,246	0,3584	4,334
	Δk	0,488	0,7839	0,3939	1,56
	Δe	0,593	0,6941	0,1819	2,649
	Δu	0,622	$6 \cdot 10^{19}$	$1,4 \cdot 10^{-59}$	$2,6 \cdot 10^{98}$
	Δm	0,388	0,9822	0,943	1,023
portalvenöse und venöse					

Phase					
	Δ sd	0,49	0,9767	0,9136	1,044
	Δ s	0,175	3,124	0,6021	16,21
	Δ k	0,85	1,093	0,4364	2,736
	Δ e	0,94	1,094	0,107	11,19
	Δ u	0,676	$3,9 \cdot 10^{-27}$	$3,6 \cdot 10^{-151}$	$4,2 \cdot 10^{97}$
			27	151	
arterielle und venöse Phase	Δ m	0,381	0,9919	0,9741	1,01
	Δ sd	0,338	0,9818	0,9456	1,019
	Δ s	0,323	1,576	0,6388	3,89
	Δ k	0,657	0,8825	0,5084	1,532
	Δ e	0,583	0,6616	0,1516	2,888
	Δ u	0,799	$3,5 \cdot 10^{10}$	$3,7 \cdot 10^{-71}$	$3,4 \cdot 10^{91}$

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 112 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und der TTP (mRECIST)

Sequenz, Phase	Parameter	p- Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,0762	1,009	0,999	1,019
	sd	0,759	0,9964	0,9737	1,02
	s	0,251	1,802	0,6596	4,925
	<i>k</i>	<i>0,0481</i>	<i>1,863</i>	<i>1,005</i>	<i>3,454</i>
	e	0,787	0,9019	0,4267	1,906

	u	0,707	$2,5 \cdot 10^{-9}$	$2,3 \cdot 10^{-40}$	$2,6 \cdot 10^{58}$
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,305	1,005	0,9959	1,013
	sd	0,559	0,9937	0,9729	1,015
	s	0,729	1,209	0,4139	3,529
	k	0,0968	1,401	0,941	2,085
	e	0,483	0,8052	0,4393	1,476
	u	0,383	$1,1 \cdot 10^{15}$	$1,7 \cdot 10^{-19}$	$6,8 \cdot 10^{48}$
portalvenöse Phase	m	0,624	1,002	0,9938	1,01
	sd	0,276	0,986	0,9612	1,011
	s	0,583	1,376	0,4405	4,299
	k	0,149	1,382	0,8906	2,146
	e	0,168	0,586	0,2742	1,252
	u	0,0968	$9,5 \cdot 10^{31}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$5,2 \cdot 10^{69}$
venöse Phase	m	0,68	1,002	0,9935	1,01
	sd	0,234	0,9849	0,9606	1,01
	s	0,166	1,982	0,7528	5,22
	k	0,119	1,387	0,9194	2,092
	e	0,236	0,6455	0,3129	1,332
	u	0,148	$2,2 \cdot 10^{29}$	$4,1 \cdot 10^{-11}$	$1,2 \cdot 10^{69}$
Hepatozelluläre Phase	m	0,105	0,992	0,9825	1,002
	sd	0,617	0,9951	0,976	1,015
	s	0,303	0,6694	0,312	1,436
	k	0,388	0,9069	0,7264	1,132
	e	0,773	0,8841	0,3834	2,039
	u	0,92	544,4	$1,4 \cdot 10^{-51}$	$2,1 \cdot 10^{56}$
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,35	0,9948	0,984	1,006
	sd	0,149	0,9664	0,9227	1,012
	s	0,269	1,901	0,6084	5,941
	k	0,63	1,159	0,636	2,111
	e	0,154	0,6311	0,335	1,189
	u	0,0388	$3,8 \cdot 10^{10}$	3,484	$4,1 \cdot 10^{20}$

b=400 s/mm^2	m	0,321	1,018	0,9826	1,055
	sd	0,1	1,097	0,9823	1,225
	s	0,0236	9,002	1,343	60,32
	k	0,412	1,521	0,5585	4,143
	e	0,271	1,677	0,6682	4,207
	u	0,372	8,6*10 ⁻⁸	2,7*10 ⁻²³	2,7*10 ⁸
b=800 s/mm^2	m	0,686	0,9945	0,9684	1,021
	sd	0,893	0,9944	0,9164	1,079
	s	0,144	3,332	0,6632	16,74
	k	0,645	1,222	0,5212	2,866
	e	0,763	0,9274	0,5678	1,515
	u	0,481	39,62	1,4*10 ⁻³	1,1*10 ⁶
DCE-MRT,					
arterielle und portalvenöse					
Phase	Δ m	0,326	0,9911	0,9736	1,009
	Δ sd	0,602	0,9908	0,9568	1,026
	Δ s	0,843	1,138	0,3163	4,092
	Δ k	0,691	0,8683	0,4333	1,74
	Δ e	0,529	0,667	0,1891	2,352
	Δ u	0,517	1,8*10 ²⁴	9,3*10 ⁻⁵⁰	3,4*10 ⁹⁷
portalvenöse und venöse					
Phase	Δ m	0,673	0,9909	0,9497	1,034
	Δ sd	0,788	0,9904	0,9228	1,063
	Δ s	0,0724	5,153	0,8613	30,83
	Δ k	0,737	1,184	0,4428	3,164
	Δ e	0,805	1,359	0,1192	15,49
	Δ u	0,723	1,5*10 ⁻	1,1*10 ⁻	2,2*10 ¹⁰³
		23	149		
arterielle und venöse Phase					
	Δ m	0,259	0,9904	0,974	1,007
	Δ sd	0,488	0,9872	0,952	1,024
	Δ s	0,295	1,632	0,6524	4,084
	Δ k	0,896	0,963	0,5466	1,697
	Δ e	0,578	0,6814	0,1764	2,632

$$\Delta u \quad 0,631 \quad 1,3 \cdot 10^{18} \quad 1,7 \cdot 10^{-56} \quad 9,9 \cdot 10^{91}$$

Abkürzungen: OG, Obergrenze; UG, Untergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

Tabelle 113 Hypovaskularisierte Lebertumoren: Cox-Regression – Ergebnisse der Korrelation zwischen den Texturparametern der Ausgangsuntersuchung und dem Gesamtüberleben

Sequenz, Phase	Parameter	p-Wert	Hazard- Ratio	Konfidenzintervall	
				UG	OG
DCE-MRT,					
arterielle Phase:					
mRECIST Markierung	m	0,695	0,9983	0,9897	1,007
	sd	0,207	0,9881	0,97	1,007
	s	0,318	1,524	0,6672	3,48
	k	0,218	1,394	0,8212	2,367
	e	0,289	0,7248	0,3998	1,314
	u	0,485	2,3*10 ¹³	6,8*10 ⁻²⁵	8*10 ⁵⁰
DCE-MRT,					
arterielle Phase	m	0,529	0,9976	0,9903	1,005
	sd	0,0724	0,984	0,9669	1,001
	s	0,834	1,113	0,4083	3,035
	k	0,117	1,314	0,9338	1,848
	<i>e</i>	<i>0,0386</i>	<i>0,5797</i>	<i>0,3458</i>	<i>0,9719</i>
	<i>u</i>	<i>0,0341</i>	<i>7,2*10²⁹</i>	<i>170,8</i>	<i>3*10⁵⁷</i>
portalvenöse Phase	m	0,466	0,9975	0,9909	1,004
	sd	0,0774	0,9827	0,9638	1,002
	s	0,258	1,66	0,6894	3,996
	k	0,367	1,167	0,8342	1,633

	<i>e</i>	0,0424	0,5274	0,2843	0,9784
	<i>u</i>	0,0363	6,2*10³³	145,7	2,6*10⁶⁵
venöse Phase	m	0,33	0,9966	0,9899	1,003
	sd	0,0503	0,9804	0,9612	1
	s	0,557	1,244	0,6004	2,578
	k	0,915	1,018	0,7321	1,416
	e	0,0591	0,5759	0,3247	1,021
	u	0,0506	6,9*10 ³¹	0,8138	5,9*10 ⁶³
Hepatozelluläre Phase	<i>m</i>	0,0437	0,993	0,9862	0,9998
	sd	0,134	0,9868	0,9698	1,004
	s	0,109	0,583	0,3014	1,128
	k	0,341	0,9136	0,7583	1,101
	e	0,102	0,5626	0,2821	1,122
	u	0,199	7,3*10 ²⁴	8,6*10 ⁻¹⁴	6,2*10 ⁶²
DWI-MRT,					
b=50 s/mm ²	m	0,225	0,9952	0,9875	1,003
	sd	0,0745	0,9696	0,9373	1,003
	s	0,751	1,124	0,5459	2,316
	k	0,136	0,6653	0,3891	1,138
	e	0,102	0,6644	0,407	1,085
	u	0,187	1,7*10 ⁵	2,9*10 ⁻³	9,5*10 ¹²
b=400 s/mm ²	m	0,75	1,006	0,9712	1,041
	sd	0,92	1,006	0,8964	1,129
	s	0,119	3,315	0,7337	14,97
	k	0,684	1,198	0,5026	2,854
	e	0,502	0,7367	0,302	1,797
	u	0,283	7,1*10 ⁶	2,1*10 ⁻⁶	2,3*10 ¹⁹
b=800 s/mm ²	m	0,187	0,9853	0,9638	1,007
	sd	0,0842	0,9323	0,861	1,01
	s	0,73	1,274	0,3218	5,042
	k	0,668	1,161	0,5859	2,302
	<i>e</i>	0,0229	0,5907	0,3753	0,9298
	<i>u</i>	0,00148	2*10⁶	260,4	1,5*10¹⁰

DCE-MRT,

arterielle und

portalvenöse Phase

Δm	0,715	0,997	0,981	1,013
Δsd	0,559	1,009	0,9786	1,041
Δs	0,289	1,7	0,6381	4,527
Δk	0,357	0,7462	0,4002	1,391
Δe	0,318	1,761	0,5797	5,352
Δu	0,354	$9,2 \cdot 10^{-29}$	$5,4 \cdot 10^{-88}$	$1,6 \cdot 10^{31}$

portalvenöse und venöse

Phase

Δm	0,167	0,974	0,9383	1,011
Δsd	0,791	0,992	0,9348	1,053
Δs	0,547	0,639	0,1491	2,739
Δk	0,0221	0,3186	0,1197	0,8483
Δe	0,879	0,8504	0,1066	6,788
Δu	0,978	28,11	$1,1 \cdot 10^{-103}$	$6,9 \cdot 10^{115}$

103

arterielle und venöse

Phase

Δm	0,384	0,9931	0,9779	1,009
Δsd	0,659	1,007	0,9757	1,04
Δs	0,63	1,217	0,5472	2,706
Δk	0,0629	0,5999	0,3502	1,028
Δe	0,301	1,944	0,5509	6,861
Δu	0,263	$4,4 \cdot 10^{-41}$	$1 \cdot 10^{-111}$	$1,9 \cdot 10^{30}$

Abkürzungen: UG, Untergrenze; OG, Obergrenze; DCE, Dynamic Contrast Enhanced (engl. dynamisch Kontrastmittel verstärkt); MRT, Magnetresonanztomographie; m, Mean (engl. Mittelwert); sd, Standard deviation (engl. Standardabweichung); s, Skewness (engl. Schiefe); k, Kurtosis (engl. Wölbung); e, Entropy (engl. Entropie); u, Uniformity (engl. Uniformität); DWI, Diffusion Weighted Imaging (engl. Diffusionsgewichtete Bildgebung); Δ , Delta (gr. Differenz)

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Dr. Adamkiewicz, Prof. Dr. Baranowski, Dr. Baranowski, Prof. Dr. Bartsch, Prof. Dr. Bauer, Prof. Dr. Baum, Prof. Dr. Becker, Prof. Dr. Berger, PD Dr. Best, Prof. Dr. Bien, Prof. Dr. Bücking, Dr. Carl, Prof. Dr. Cetin, Prof. Dr. Czubayko, Prof. Dr. Dannlowski, Prof. Dr. Daut, Dr. Decher, Prof. Dr. Del Rey, Prof. Dr. Dodel, Prof. Dr. Donner-Banzhoff, Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, Dr. Efe, Dr. Falkenberg, Prof. Dr. Fendrich, Dr. Feuser, PD Dr. Fritz, Prof. Dr. Fuchs-Winkelmann, PD Dr. Gebhardt, Prof. Dr. Gress, Dr. Grundmann, Prof. Dr. Grzeschik, Habershausen, PD Dr. Hemmerter, Prof. Dr. Hertl, Prof. Dr. Heyse, Prof. Dr. Hofmann, Prof. Dr. Hoyer, Prof. Dr. Hundt, PD Dr. Höffken, Dr. Jerrentrup, Dr. Josephs, Prof. Dr. Dr. Kann, Dr. Kappus, Dr. Kill, Prof. Kinscherf, Prof. Dr. Kircher, PD Dr. Knipper, Prof. Dr. Koczulla, Dr. Krones, Prof. Dr. Kruse, Prof. Dr. Krüger, Dr. Kuhnt, Dr. Kussin, Prof. Dr. König, Dr. Leube, Prof. Dr. Lill, Prof. Dr. Lohoff, Prof. Dr. Mahnken, Prof. Dr. Maier, Prof. Dr. Moll, Prof. Dr. Dr. Mueller, Prof. Dr. Mutters, PD Dr. Möller, Prof. Dr. Müller, Prof. Dr. Neubauer, Prof. Dr. Neumüller, Prof. Dr. Nimsky, Prof. Dr. Oberkircher, Prof. Dr. Oertel, Prof. Dr. Oliver, Dr. Opitz, Dr. Quint, Prof. Dr. Pagenstecher, Dr. Pantazis, PD Dr. Peterlein, Dr. Preisig-Müller, PD Dr. Reese, Prof. Dr. Renz, Prof. Dr. Richter, Dr. Riera-Knorrenschild, Prof. Dr. Riße, Dr. Ritz, Dr. Rivera-Gil, Prof. Dr. Roelcke, Dr. Rost, Prof. Dr. Ruchholtz, Prof. Dr. Sahmland, Prof. Dr. Schieffer, Dr. Schierl, Prof. Dr. Schmidt, Prof. Dr. Schneider, Dr. Schratt, Dr. Schwarting, Prof. Dr. Schäfer, PD Dr. Seifart, Prof. Dr. Sekundo, Dr. Sevinc, Steinmetzer, Prof. Dr. Seitz, Prof. Dr. Steiniger, Stibane, Prof. Dr. Strik, Dr. Schüttler, PD Dr. Tackenberg, Prof. Dr. Thieme, Dr. Thum, Prof. Dr. Timmesfeld, Dr. Toussaint, Prof. Dr. Vogelmeier, Prof. Dr. Vogt, PD Dr. Vorwerk, Prof. Dr. Wagner, Prof. Dr. Weihe, Prof. Dr. Werner, PD Dr. Westermann, Prof. Dr. Wilhelm, PD Dr. Wittig, Dr. Wrocklage, Prof. Dr. Wulf, Dr. Zentgraf

12. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Andreas H. Mahnken MBA, MME für die angenehme Betreuung und Ermöglichung des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihren Rat, ihren Beistand und ihre Geduld. Vielen Dank an Prof. Dr. med. Peter Reimer, Brigitte Heimerzheim-Reimer, Dr. med. Caroline Reimer, Florian Reimer und Philomena Alice Wawer Matos.